

**This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- **BLACK BORDERS**
- **TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- **FADED TEXT**
- **ILLEGIBLE TEXT**
- **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- **COLORLED PHOTOS**
- **BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS**
- **GRAY SCALE DOCUMENTS**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 特 許 公 報 (B 2)

(11) 特許番号

第2774429号

(45) 発行日 平成10年(1998) 7月9日

(24) 登録日 平成10年(1998) 4月24日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	F I	
C 0 7 H 15/04		C 0 7 H 15/04	E
15/06		15/06	
// A 6 1 K 9/127		A 6 1 K 9/127	F
47/26		47/26	D

請求項の数 4 (全 27 頁)

(21) 出願番号	特願平5-55838	(73) 特許権者	390031462 株式会社ディ・ディ・エス研究所 東京都中央区京橋二丁目4番16号
(22) 出願日	平成5年(1993) 3月16日	(72) 発明者	中林 暁 神奈川県川崎市宮前区宮崎74-7
(65) 公開番号	特開平6-9675	(72) 発明者	山田 治民 埼玉県蓮田市大字関戸2074番地の47
(43) 公開日	平成6年(1994) 1月18日	(72) 発明者	渡辺 宏 千葉県松戸市新松戸7-131 セブンビ ア301
審査請求日	平成6年(1994) 4月26日	(74) 代理人	弁理士 川口 義雄 (外2名)
(31) 優先権主張番号	特願平4-60541	審査官	内藤 伸一
(32) 優先日	平4 (1992) 3月17日		
(33) 優先権主張国	日本 (J P)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 糖骨格を有する分枝鎖型誘導体

1

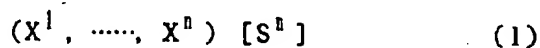
2

(57) 【特許請求の範囲】

* 有する分枝鎖型誘導体。

【請求項1】 下記式 (I) によって表される糖骨格を *

【化1】



式 (I) において、nは4又は3の整数を表し、

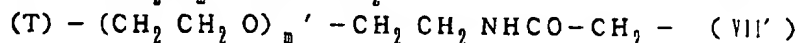
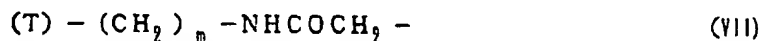
※ジリデン基、カルボキシメチル基又は下記式 (VII) 若しくは (VII') で示される基を表す。

[S⁴] は下記式 (II)、(III)又は (IV) を、そして

[S³] は下記式 (V) 又は (VI) を表し、X¹, ..., X

【化2】

nはそれぞれ独立にH、ベンジル基、トリチル基、ベン ※10



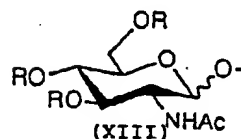
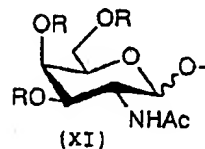
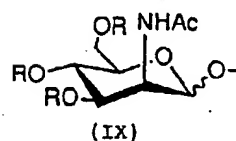
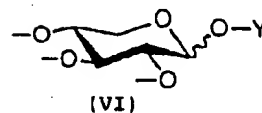
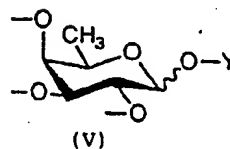
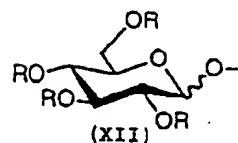
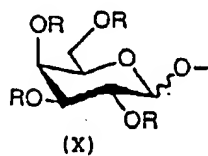
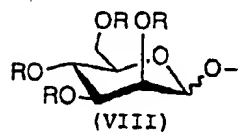
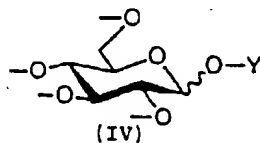
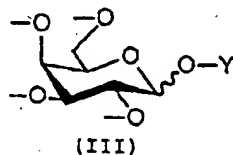
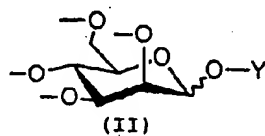
式 (I) において、(X¹, ..., Xⁿ) は、() 内に示

される基が [Sⁿ] に結合していること、及びにこれら

の基は互いに同一又は異なってもよいが、() 内に示される基の中の少なくとも一つは式 (VII) 又は式 (VI I') で示される基である。なお、式 (VII) 及び (VI I') において、(T) は下記式 (VIII) ~ (XIII) を表し、m は 2 ~ 8 の整数を、そして m' は 1 又は 2 の整数をそれぞれ表す。また、式 (VIII) ~ (XIII) において、R は H 又はアセチル基を表す。また、下記式 (II) ~ (VI) において、Y は基 $-(CH_2)_r N_3$ 、基 $-(C^*$

* $H_2)_r NH_2$ 、基 $-(CH_2)_r NHZ$ 、基 $-(CH_2)_r CH=CH_2$ 又は基 $-(CH_2)_r COR^1$ を表し、ここで、r は 2 ~ 10 の整数を表し、Z はベンジルオキシカルボニル基又は、t-ブトキシカルボニル基を表し、そして R^1 は基 $-OH$ 、基 $-NHNH_2$ 又は炭素原子数 1 ~ 3 のアルコキシ基若しくはアルキルアミノ基を表す。

【化3】

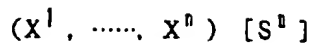


式 (II) ~ (VI) および式 (VIII) ~ (XIII) において、波状線で示す結合又は α 結合又は β 結合を表す。

【請求項2】 下記式 (I) によって表される糖骨格を 50

有する分枝鎖型誘導体。

【化4】



(I)

式(I)において、nは4又は3の整数を表し、

[S¹] は下記式(II)、(III)又は(IV)を、そして

[S³] は下記式(V)又は(VI)を表し、X¹, ..., X

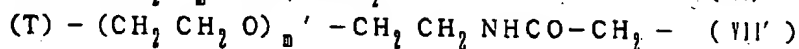
nはそれぞれ独立にH、ベンジル基、トリチル基、ペン *

*ジリデン基、カルボキシメチル基又は下記式(VII) 若しくは(VII')で示される基を表す。

[化5]



(VII)

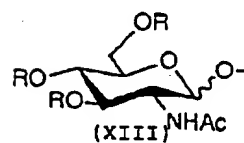
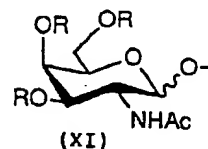
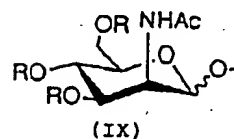
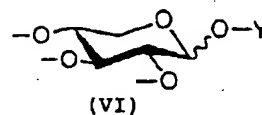
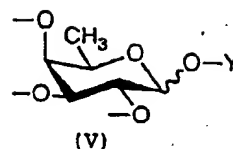
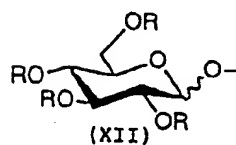
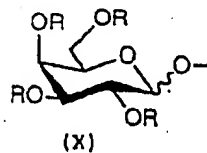
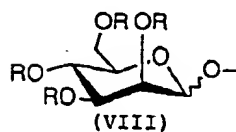
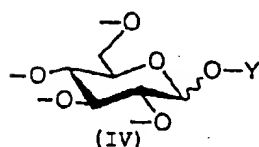
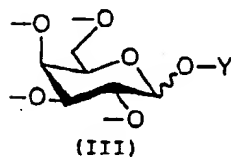
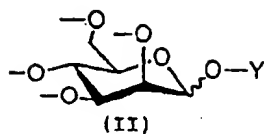


(VII')

式(I)において、(X¹, ..., Xⁿ)は、()内に示される基が[S¹]に結合していること、及びにこれらの基は互いに同一又は異なってもよいが、()内に示される基の中の少なくとも一つは式(VII)又は式(VII')で示される基である。なお、式(VII)及び(VII')において、(T)は下記式(VIII)～(XIII)を表し、mは2～8の整数を、そしてm'は1又は2の整

数をそれぞれ表す。また、式(VIII)～(XIII)において、RはH又はアセチル基を表す。また、下記式(II)～(VI)において、Yは基-(CH₂)_rNHZを表し、ここで、rは2～10の整数を表し、Zは直鎖又は分枝鎖のアルキルカルボニル基を表す。

[化6]



式 (II) ~ (VI) および式 (VIII) ~ (XIII) において、波状線で示す結合は α 結合又は β 結合を表す。

【請求項3】 [Sⁿ] が式 (II) 又は式 (V) である請求項2記載の糖骨格を有する分枝鎖型誘導体。

【請求項4】 (T) が式 (VIII)、式 (X) 又は (XI) である請求項3記載の糖骨格を有する分枝鎖型誘導体。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、新規な糖骨格を有する分枝鎖型誘導体に関する。この誘導体は、薬物送達技術

における微粒子キャリアーに使用する糖脂質誘導体として有用である。

【0002】

【従来の技術】 薬物送達システムの開発を行う場合、リボソーム、リビッドマイクロスフェアなどの微粒子キャリアーを薬物担体として利用することは既によく知られているところである。しかし、微粒子キャリアーを静脈内投与した場合に、これが肝臓、脾臓などの細胞内皮系に捕捉されやすいこともよく知られており、このことが微粒子キャリアーを製剤として薬物送達システムに応用する際の課題となっている。

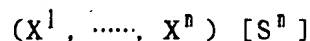
【0003】従来からリボソームの微小循環性の改善、すなわちリボソームを末梢毛細血管に循環しやすくするための工夫については種々の試みがなされてきた。例えば、下記文献1)～9)に示されるごとくである。

【0004】

- 1) Biochem. Pharmacol., 32, 609(1983)
 - 2) Biochim. Biophys. Acta., 839, 1(1985)
 - 3) J. Pharmacol. Exp. Therap., 226, 539(1983)
 - 4) Biochim. Biophys. Acta., 981, 27(1989)
 - 5) 「第9回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム講演集」p. 193 (東京1986)
 - 6) Chem. Pharm. Bull., 36, 4187(1988)
 - 7) Chem. Lett., pp. 1789(1988)
 - 8) J. Appl. Biochem., 121-125(1982)
 - 9) 「脳神経」39(8):783-788(1987)
- 文献1)及び2)には、リボソームにそれぞれコレステロール及び相転移温度の高い脂質を添加することが記載されており、また、文献3)には、リボソームのサイズを小さくすることにより微小循環性を増加した例が示されている。文献4)には、細胞膜由来の糖脂質であるガングリオシドGM₁を、また、文献5)には、ヒト赤血球由来の糖蛋白質であるグリコホリンを、更に文献6)には血清蛋白質であるフェイジン由来の糖蛋白質をそれぞれリボソーム膜内に再構成したことが記載されており、文献4)及び5)では微小循環性を改善したと述べられている。文献7)には、プルランやアミロペクチン等の多糖体にコレステロール残基と共にシアル酸を結合してリボソーム膜成分として使用したことが述べられている。文献8)及び9)には、リボソーム膜にスルファチドを挿入してそれぞれ血液脳関門の通過及びヒトGlioma細胞への取込みに成功したことが述べられている。

【0005】他方、臓器には固有の蛋白レクチンの存在することが知られており、この蛋白は糖との結合サイトを有し、しかも結合する糖の種類は臓器毎に異なることから、糖を末端に持つリガンドに対するレセプターとして機能することが期待される。即ち、薬物運搬技術において特定の臓器の認識のための手がかりとなることが期待される。

【0006】レセプターとこれに対する糖を末端に持つ*



【0013】式(I)において、nは4又は3の整数を表す。

【0014】nが4の場合には、式(I)は4個の結合手を持つ[S⁴]に4個の結合基X¹、X²、X³及びX⁴が結合した化合物を表す。ただし、[S⁴]は下記式(II)、(III)及び(IV)のいずれかを表している。それぞれの式から明らかなように、式(II)はマンノースに結合基Yがグリコシル結合したものの、式(III)はガラクトースに結合基Yがグリコシル結合したものの、式

*リガンドとの関係については、例えば、下記文献10)～12)があり、また技術的な応用の例としては、例えば、下記文献13)～14)がある。

【0007】

- 10) Biochemistry, 23, 4255-4261(1981)
 - 11) 1989 Carbohydrate recognition in cellular junction. Wiley, Chichester (Ciba Foundation Symposium 145) p.80-95
 - 12) Carbohydrate Research, 198, 235-246(1990)
 - 13) 特開昭57-181095
 - 14) 特開平2-288891
- 文献10)～12)では、ペプチドを骨格としてこれに糖を末端にクラスター化した合成リガンドを用意し、これとレセプターとの親和性から所謂クラスター効果の存在を認めている。文献13)では、合成リガンド、すなわち糖ペプチドに薬物を結合し、薬物の選択的な運搬を意図する技術が示されている。文献14)も同様な技術を開示しているが、特に糖をトリス基に結合することによって糖密度を高める点に特徴がある。

20 【0008】

【発明が解決しようとする課題】前記した従来技術によれば、ペプチドを骨格としてこれに糖をクラスター化すれば、それによる効果が認められるとしている。しかし、ペプチド以外の物質を骨格とした場合の効果については明らかにされておらず、従来技術における課題として残されている。本発明は、この課題に対する新規物質の提供を目的とする。

【0009】

【問題を解決するための手段】本発明者は、上記課題を解決すべく鋭意研究の結果、糖を骨格としてこれに糖を末端にクラスター化した合成リガンドが薬物送達技術における臓器指向のための糖脂質誘導体として有用であることを見出し、この知見に基づいて特許請求の範囲に記載の本発明を完成するに至った。

【0010】以下、本発明を詳細に説明する。

【0011】本発明物質は、下記式(I)によって表される糖骨格を有する分枝鎖型誘導体である。

【0012】

【化4】

(I)

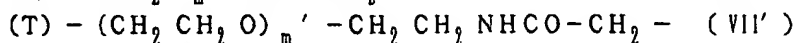
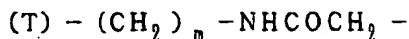
(IV)はグルコースに結合基Yがグリコシル結合したものを表している。従って結局、nが4の場合には式

(I)はマンノース、ガラクトース又はグルコースに結合基X¹、X²、X³、X⁴及びYが結合した化合物を表しており、ここでマンノース、ガラクトース又はグルコースはそれぞれの化合物における骨格部分を形成しているので、糖骨格と呼ぶ。

【0015】同様に、nが3の場合には、式(I)は3個の結合手を持つ[S³]に3個の結合基X¹、X²及

び X^3 が結合した化合物を表しており、ただし $[S^3]$ は下記式(V)及び(VI)のいずれかを表す。この場合における糖骨格は式(V)及び式(VI)から示されるようにフコース又はキシロースである。

【0016】 X^1 、 X^2 、 X^3 及び X^4 はそれぞれ独立*



(VII)

(VII')

【0018】ここで、ベンジル基、トリチル基及びベンジリデン基は骨格糖の水酸基に対する保護基である。また、カルボキシメチル基と式(VII)又は式(VII')で示される基とは相互に関連があり、まず骨格糖の水酸基にカルボキシメチル基が導入され、次にこれのカルボキシル基に所定の糖鎖アミンが縮合すると式(VII)又は式(VII')で示される基となる。式(VII)又は式(VII')で示される基は、それぞれ、スペーサとしてのメチレン鎖(メチレン鎖の炭素原子数は2~8)を介して又はこれとは異なるスペーサを介して(T)で表される糖を末端に有する基であり、これらは骨格糖から枝分かれして末端に糖を有しているので、いわゆる分枝鎖糖を形成する基となる。

【0019】(T)で表される糖は、具体的に示すと、下記式(VIII)~(XIII)である。すなわち、式(VII I)はマンノース、(IX)はマンノサミン、(X)はガラクトース、(XI)はガラクトサミン、(XII)はグルコース、(XIII)はグルコサミンである。これらの式中、RはH又は保護基としてのアセチル基を表す。

【0020】式(I)における(X^1 , ..., X^n)は特別の意味を有しており、()内にはn個の結合基が記述されており、これらの基は $[S^n]$ に結合している基で

*にH、ベンジル基、トリチル基、ベンジリデン基、カルボキシメチル基又は式(VII)若しくは(VII')で示される基を表す。

【0017】

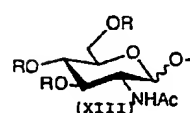
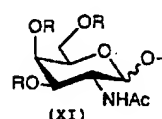
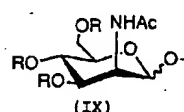
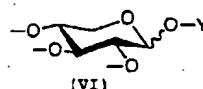
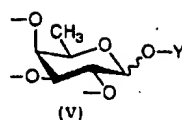
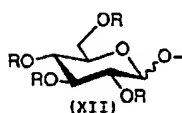
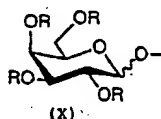
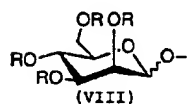
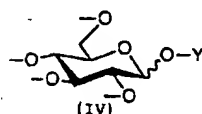
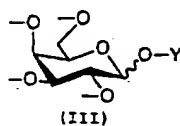
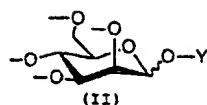
【化5】

あることを意味すると共に、これらの基は互いに同一又は異なってもよいが、ただしこれらの基の中の少なくとも一つはカルボキシメチル基又は式(VII)若しくは式(VII')で示される基であることを意味する。従って、式(I)の化合物は糖を骨格とし、カルボキシメチル基又は末端に糖を有する誘導体を示すものである。

【0021】式(II)~(VI)のYは、基-(CH_2) r N 3 、基-(CH_2) r NH 2 、基-(CH_2) r NH Z 、基-(CH_2) r CH=CH 2 又は基-(CH_2) r COR 1 を表し、ここでrは2~10の整数を表し、Zはベンジルオキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基又は直鎖若しくは分枝鎖のアルキルカルボニル基を表し、そしてR 1 は基-OH、基-NHNNH 2 又は炭素原子数1~3のアルコキシル基若しくはアルキルアミノ基を表している。換言すれば、メチレン鎖(メチレン鎖の炭素数は2~10)を介して末端にアジド基、アミノ基、カルボニルアミノ基、その他を有する基である。従って、式(I)の化合物は糖を骨格とし、一方ではカルボキシメチル基又は分枝鎖糖を有すると同時に、他方では脂肪鎖を有する誘導体を示すものである。

【0022】

【化6】



【0023】式(II)～(VI)及び(VIII)～(XIII)において、波状線で示す結合は α 結合又は β 結合を表す。

【0024】本発明の最終目的物質は、式(I)において(X¹, ..., Xⁿ)によって示される結合基の中の少なくとも一つが式(VII)又は式(VII')で示される基で、残余の結合基がHであり、ここで式(VII)及び式(VII')の(T)におけるRはHであり、かつYが(CH₂)_rNHZ基であり、ここでZは直鎖又は分枝鎖のアルキルカルボニル基を表す物質(糖骨格を有する分枝鎖型糖複合体)である。他の本発明物質は、この最終目的物質を製造するための中間体である。

【0025】本発明物質の製造は数種の反応を適宜に組合せて行えばよいが、製造行程を構成する主たる反応は以下の三つである。第一は、骨格と成るべき糖の1位にアジド鎖又はフタルイミド鎖等を導入したアジド誘導体又はフタルイミド誘導体等を用意し、当該糖の所定の水酸基に保護基を導入する反応であり、第二は、当該糖の他の所定の水酸基にカルボキシメチル基を導入し、次にそのカルボキシル基に糖鎖アミンを縮合して分枝鎖糖を

導入する一連の反応であり、第三は、前記アジド鎖のアジドを水素還元してアミンとし、次にそのアミンにカルボニル基を導入する一連の反応である。その他の反応としては、分枝鎖糖のための糖鎖アミンを予め用意しておく反応、製造行程の適当な段階において骨格糖の水酸基の保護基を除去する反応、或いは最終段階において分枝鎖糖の水酸基のアセチル保護基を除去する反応等があり、適宜採用すればよい。

【0026】第一の主たる反応において、骨格となるべき糖の1位にアジド鎖を導入するには予め水酸基を保護した糖に例えばプロモアルカノールを三弗化ホウ素エーテルなどのルイス酸の存在下に反応させ、次いでアジ化ナトリウムを反応させればよい。当該糖の所定の水酸基に導入すべき保護基としては、例えばベンジル基、トリチル基、ベンジリデン基等を挙げることができ、それぞれベンジルクロライド、トリチルクロライド、ジメトキシベンジリデン等を反応させればよく、またこれらの保護基の除去は水素還元等により行えばよい。

【0027】第二の主たる反応において、当該糖の他の所定の水酸基にカルボキシメチル基を導入するには例え

ばモノクロル酢酸テトラブチルアンモニウムを水素化ナトリウムの存在下に反応させればよい。次いで、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド及びヒドロキシコハク酸イミドなどの存在下に分枝鎖糖のための糖鎖アミンを縮合させればよい。

【0028】第三の主たる反応においては、例えばリンドラ触媒の存在下にアジド基を水素還元してアミン基とし、次いで例えばジシクロヘキシルカルボジイミドの存在下に所定のカルボニル化合物を反応させる。

【0029】分枝鎖糖のための糖鎖アミンは、分枝鎖糖となるべき糖の水酸基を予めアセチル基で保護した後、当該糖に例えばブロモアルカノールを三弗化ホウ素エーテルなどの存在下に反応せしめてグリコシル化し、次いでアジ化ナトリウムを反応させて糖鎖アジドとし、最後に例えばリンドラ触媒の存在下にアジド基を水素還元してアミン基とすることにより用意することができる。

【0030】製造行程の最終段階において行われる分枝鎖糖の水酸基のアセチル保護基の除去は、常法に従いメタノール中でナトリウムメチラートを加えて行えばよい。

【0031】

【作用】後出実験例1に示されるごとく、本発明物質は微粒子キャリアーによる薬物送達技術における臓器指向のための糖脂質誘導体として有用である。

【0032】

【実施例】以下、実施例をもって本発明を具体的に説明する。

【0033】実施例1

本実施例に含まれる化学反応を図1A及びBに示す。

【0034】化合物(25)の合成

β -D-Galactose pentaacetate (化合物(23))100gと2-ブロモエタノール38.4gを乾燥塩化メチレン900mlに溶かし、氷冷下三フッ化ホウ素エーテレート160mlを滴下した。室温で2時間半攪拌後、重曹水にあげ、水洗を2度したあと溶媒を留去した。イソプロピルエーテルにて結晶化してグリコシド体を63g(収率54%)得た。R_f=0.49(PhCH₃-AcOEt 2:1)。

【0035】ブロモエチルグリコシド体60gをN,N-ジメチルホルムアミド200mlに溶かし、アジ化ナトリウム32gを加え室温にて一晩攪拌した。ついで、80℃で2時間攪拌後、酢酸エチル200ml加えたあと固形物を濾去した。ジメチルホルムアミド及び酢酸エチルを留去後再び酢酸エチル溶液とし、水洗を4度してアジドエチルグリコシド体(化合物(24))を定量的に得た。R_f=0.40(PhCH₃-AcOEt 2:1)。

【0036】アジド体4.17gとP-トルエンスルホン酸2.28gのエタノール溶液をリンドラ触媒4.0gの存在下水素還元(45psi, 1.5h)してアミン体(化合物(25))をえた。R_f=0.18(CHCl₃-MeOH 20:1)。

【0037】化合物(2)および化合物(3)の合成

レーフコース(化合物(1))16.4gおよびレジン「Dowex 50WX8」5.0gを2-ブロモエタノール50mlに加え、60℃にて3時間、ついで室温にて一晩反応させた。レジンを除いたあとエタノールを加え、結晶化してグリコシル体を20.2g得た。R_f=0.51(CHCl₃-MeOH 5:1)。

【0038】[α]_D-142.9°(C 0.45, MeOH)。

【0039】NMR: ¹H, δ (CD₃OD) 4.81(d, 1H, J=3.2 Hz), 4.10(q, 1H, J=6.6 Hz), 1.21(d, 1H, J=6.6 Hz)。

【0040】ついで、グリコシル体をジメチルホルムアミド50ml溶液とし、1.2M当量のアジ化ナトリウムを加えて室温で一晩攪拌反応させて化合物(2)とした。

【0041】ついで、そのままの溶液に水素化ナトリウム1.3M当量、ジメチルホルムアミド10mlおよびモノクロル酢酸テトラブチルアンモニウムClCH₂CO₂NBu₄ 1.2M当量を加え、室温で一晩攪拌した。水にあげpHを3としたのち乾固した。酢酸エチルを加え、不溶分を濾取した。ついで、メタノールおよび水に溶解し、pHを0.4としたのち、さらに乾固して化合物(3)を得た。

【0042】NMR: ¹H, δ (DMSO-d₆) 4.99(d, 1H, J=3.4 Hz), 1.19(d, 3H, J=6.6 Hz)。

【0043】化合物(4)の合成

化合物(3)1.84gおよび化合物(25)(アジド体5.64gより)をDCC法にて縮合してシリカゲルカラムクロマトグラフィー(50:1 CHCl₃-MeOH)にて精製して化合物(4)を0.28g得た。R_f=0.44(CHCl₃-MeOH 10:1)。

【0044】[α]_D-29.2°(C 0.5, CHCl₃)。

【0045】NMR: ¹H, δ (CDCl₃) 5.40(m, 3H), 5.15(m, 3H), 5.03(m, 4H), 4.52(d, 1H, J=7.8 Hz), 4.51(d, 1H, J=7.8 Hz), 4.47(d, 1H, J=7.8 Hz), 2.18, 2.17, 2.166, 2.06, 2.05, 2.048, 1.999, 1.988, 1.984, 1.585, 1.32(d, 3H, J=5.5 Hz)。

【0046】化合物(5)の合成

化合物(4)をメタノール中ソジウムメトキシドを用いて脱アセチル化したあと水溶液とし、ゲルカラムクロマトグラフィー(「セファデックスG-10」, H₂O)にて精製して化合物(5)を得た。R_f=0.47(CHCl₃-MeOH-H₂O 10:10:3)。

【0047】[α]_D-50.2°(C 0.25, H₂O)。

【0048】NMR: ¹H, δ (DMSO-d₆) 5.04(d, 1H, J=3.4 Hz), 1.18(d, 3H, J=6.6 Hz)。

【0049】化合物(6)の合成

化合物(4)100mgをエタノールに溶解し、リンドラ触媒100mgを加えて水素還元(48psi, 1.5時間)し、ついでアセトニトリル中、パルミチン酸N-ヒドロキシコハク酸イミドエステルと室温にて一晩反応させた。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(50:1 CHCl₃-MeOH)にて精製して縮合体を68mg得た。ついで、メタノール中ソジウムメトキシドを用いて脱アセチル化して化合物(6)を得た。R_f=0.19(CHCl₃-MeOH-H₂O 60:35:4)。

17

【0050】 $[\alpha]_D -26.7^\circ$ (C 0.42, MeOH).

【0051】 NMR: 1H , δ (CD_3OD) 5.07(d, 1H, J=2.2 Hz), 4.26(d, 3H, J=7.6Hz), 1.25(d, 3H, J=6.6Hz), 0.90(t, 3H, J=7.1Hz).

【0052】 実施例2

本実施例に含まれる化学反応を図2に示す。

【0053】 化合物(8)の合成

α -D-mannose pentaacetate (化合物(7)) 100 gと、2-ブロモエタノール38.4 gを乾燥塩化メチレン900mlに溶かし、氷冷下三フッ化ホウ素エーテレート160mlを滴下した。室温で2時間半攪拌後重曹水にあげ、水洗を2度したあと溶媒を留去した。イソプロピルエーテルにて結晶化してグリコシド体を得た(収率68.5%)。 $R_f = 0.47$ (PhCH₃-AcOEt 2:1)。

【0054】 2-ブロモエチルグリコシド体60 gをジメチルホルムアミド200mlに溶かし、アジ化ナトリウム32 gを加え、室温にて一晩攪拌した。ついで、80℃で2時間攪拌し、酢酸エチル200mlを加えたあと、固形物を濾去した。ジメチルホルムアミドを留去後酢酸エチル溶液とし、水洗を4度した後酢酸エチルを留去して2-アジドエチルグリコシド体を定量的に得た。 $R_f = 0.40$ (PhCH₃-AcOEt 2:1)。

【0055】 さらに、メタノール中ソジウムメトキシドを用いて脱アセチル化して化合物(8)を28 g得た。

【0056】 化合物(9)の合成

化合物(8) 4.98 g、p-トルエンスルホン酸 250mgおよびベンズアルデヒドジメチルアセタール8.2mlをN,N-ジメチルホルムアミド50mlに溶解し、室温で一晩攪拌した。トリエチルアミン0.5mlを加えたあと濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (5:1 CHCl₃-AcOEt) にかけてベンジリデン体を2.62 g得た。 $R_f = 0.63$ (CHCl₃-MeOH 10:1)。

【0057】 ついで、ClCH₂CO₂NBu₄を用いて前回と同様にしてカルボキシメチル化して化合物(9)を2.5 g得た。 $R_f = 0.30$ (CHCl₃-MeOH-H₂O 60:35:4)。

【0058】 化合物(10)の合成

化合物(9) 1.97 gおよび化合物(25) (アジド体3.76 gより)をDCC法にてアセトニトリル中縮合後シリカゲルカラムクロマトグラフィー (50:1 CHCl₃-MeOH)にて精製した。縮合物を3.51 g得た。 $R_f = 0.46$ (CHCl₃-MeOH 20:1)。

【0059】 $[\alpha]_D -5.8^\circ$ (C 0.66, CHCl₃)。

【0060】 NMR: 1H , δ (CDCl₃) 5.74(s, 1H), 5.39(m, 2H), 5.18(m, 2H), 5.01(d, 2H), 4.98(bs, 1H), 4.48(d, 1H, J=8.1Hz), 4.37(d, 1H, J=7.8Hz), 2.16, 2.13, 2.07, 2.05, 2.00, 1.99。

【0061】 ついで、上記縮合体1.71 gを採り、先と同様にリンドラー触媒を用いてアジド基を還元し、パルミトイル化して化合物(10)を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製せずに次のステップへすすめた。 R

18

$F = 0.43$ (CHCl₃-MeOH 20:1)。

【0062】 NMR: 1H , δ (CDCl₃) 4.48(d, 1H, J=8.1 Hz), 4.44(d, 1H, J=7.8Hz)。

【0063】 化合物(11)の合成

化合物(10) 1.3mmolをエタノール100mlと酢酸0.1mlとの混合液に溶解し、10%Pd/C (1.5 g)とともに水素還元(45psi)した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (50:1 および30:1 CHCl₃-MeOH)にて精製して脱ベンジリデン体1.04 gを得た。 $R_f = 0.68$ (CHCl₃-MeOH 10:1)。

【0064】 $[\alpha]_D -18.1^\circ$ (C 0.74, CHCl₃)。

【0065】 NMR: 1H , δ (CDCl₃) 5.40(m, 2H), 5.17(m, 2H), 5.03(m, 2H), 4.89(bs, 1H), 4.47(d, 1H, J=8.1 Hz), 4.46(d, 1H, J=8.1Hz), 0.88(t, 3H, J=6.8)。

【0066】 ついで、メタノール中ソジウムメトキシドを用いて脱アセチル化して化合物(11)を定量的に得た。 $R_f = 0.26$ (CHCl₃-MeOH-H₂O 65:30:4)。

【0067】 NMR: 1H , δ (CD₃OD) 4.96(d, 1H, J=1.5 Hz), 4.30 & 4.11(ABq, J=15.9Hz), 4.28(d, 1H, J=7.3 Hz), 4.24(d, 1H, J=7.6Hz), 0.90(t, 3H, J=7.0)。

【0068】 実施例3

本実施例に含まれる化学反応を図3に示す。

【0069】 化合物(12)の合成

2-azidoethyl α -D-mannopyranoside (化合物(8)) 2.49 gおよびトリチルクロリド2.99 gをピリジン30mlに溶解し、室温で一晩攪拌反応させた。ピリジンを留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (40:1 CHCl₃-MeOH)にて精製して6-0-トリチル体 (化合物(12)) を3.60 g得た。 $R_f = 0.67$ (CHCl₃-MeOH 10:1)。

【0070】 $[\alpha]_D -8.4^\circ$ (C 1.03, CHCl₃)。

【0071】 NMR: 1H , δ (CD₃OD) 7.35(m, 5H), 4.88(d, 1H, J=1.5Hz)。

【0072】 化合物(13)の合成

6-0-トリチル体 (化合物(12)) 993mgを先と同様にしてClCH₂COONBu₄を用いてカルボキシメチル化してトリカルボン酸体を得た。 $R_f = 0.12$ (CHCl₃-MeOH-H₂O 60:35:4)。

【0073】 ついで、アミン体 (化合物(25))とDDC法を用いてアセトニトリル中で縮合して化合物(13)を610 mg得た。 $R_f = 0.38$ (CHCl₃-MeOH 30:1)。

【0074】 $[\alpha]_D -10.6^\circ$ (C 0.99, CHCl₃)。

【0075】 NMR: 1H , δ (CDCl₃) 4.55(d, 1H, J=7.8 Hz), 4.44(d, 1H, J=8.1Hz), 4.37(d, 1H, J=7.8Hz)。

【0076】 化合物(14)の合成

化合物(13) 200mg及びp-トルエンスルホン酸14mgをメタノール3.5mlに溶かし、室温で7.5時間攪拌した。メタノールを留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (30:1 CHCl₃-MeOH)にて精製して脱トリチル体を89mg得た。 $R_f = 0.38$ (CHCl₃-MeOH 20:1)。

【0077】 NMR: 1H , δ (CDCl₃) 5.40(m, 3H), 5.15

(m, 3H), 5.04(m, 3H), 4.93(bs, 1H), 4.57(d, 1H, J=8.1Hz), 4.50(d, 1H, J=8.1Hz), 4.45(d, 1H, J=7.8Hz)。

【0078】 ついで、メタノール 2ml に溶かし、ソジウムメトキシド 0.2M 当量を加え、室温で3時間攪拌して脱アセチル化することにより化合物(14)を得た。R_f = 0.38(CHCl₃-MeOH-H₂O 10:10:3)。

【0079】 NMR: ¹H, δ (D₂O) 5.03(d, 1H, J=1.7Hz), 4.34(d, 1H, J=7.8Hz), 4.33(d, 1H, J=7.8Hz), 4.328(d, 1H, J=7.8Hz)。

【0080】 実施例4

本実施例に含まれる化学反応を図4に示す。

【0081】 化合物(15)の合成

6-0-トリチル体(化合物(12)) 2.11g およびジ-n-ブチルスズオキサイド(n-Bu)₂SnO 1.61g を無水メタノールに懸濁し、2時間加熱還流した。メタノールを留去後トルエンを加え、さらに留去した。ついでPhCH₂Br 6ml およびヨウ化テトラブチルアンモニウム NBu₄I (1.48g) を加え、70℃で5時間、室温で4日間反応させた。反応液にトルエンを加え、水洗後溶媒を留去してオイルを得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー((i)CHCl₃のみ、(ii)PhCH₃-AcOEt 5:1)で精製して化合物(15)を0.93g 得た。R_f = 0.63(CHCl₃-MeOH 12:1)。

【0082】 [α]_D +10.3° (C 0.64, CHCl₃)。

【0083】 NMR: ¹H, δ (CDCl₃) 4.93(d, 1H, J=1.5Hz), 4.70 & 4.67(ABq, J=4.7Hz), 4.03(m, 1H), 3.71(d, 1H, J=3.4, 9.0Hz)。

【0084】 化合物(16)の合成

化合物(15)を先と同様にしてカルボキシメチル化し、pH 2.0 で酢酸エチルで抽出すると一部脱トリチル体を含むジカルボン酸体を得られた。R_f = 0.77(CHCl₃-MeOH-H₂O 65:30:4)。

【0085】 ジカルボン酸体混合物とアミン体(化合物(25))をDDC法により縮合し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1:1~1:3 CHCl₃-AcOEt)にて精製して化合物(16)を得た。R_f = 0.70(CHCl₃-MeOH 20:1)。

【0086】 [α]_D - 9.7° (C 0.72, CHCl₃)。

【0087】 NMR: ¹H, δ (CDCl₃) 5.36(m, 2H), 5.15(m, 2H), 4.98(m, 2H), 4.97(d, 1H, J=1.7Hz), 4.71 & 4.63(ABq, J=11.7Hz), 4.40(d, 1H, J=8.6Hz), 4.34(d, 1H, J=7.8Hz)。

【0088】 化合物(18)の合成

化合物(16) 580mg およびp-トルエンスルホン酸 38mg をメタノール 6ml に溶解し、室温で1時間反応させたあと酢酸エチルを加え重曹水で水洗した。酢酸エチル層を乾燥後酢酸エチルを留去してオイルを得、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(50:1 CHCl₃-MeOH)で精製して脱トリチル体(化合物(17))を336mg 得た。R_f = 0.53(CHCl₃-MeOH 20:1)。

【0089】 [α]_D + 4.1° (C 1.0, CHCl₃)。

【0090】 NMR: ¹H, δ (CDCl₃) 7.36(m, 5H), 5.3

8(m, 2H), 5.17(m, 2H), 5.02(M, 2H), 4.86(d, 1H, J=1.5Hz), 4.72 & 4.65(ABq, J=11.5Hz), 4.47(d, 1H, J=8.1Hz), 4.43(d, 1H, J=8.1Hz), 2.14, 2.13, 2.06, 2.056, 2.049, 2.046, 1.99, 1.986。

【0091】 さらに、メタノール 5ml に溶解し、ソジウムメトキシドを0.2M 当量加えて室温で一晩攪拌した。ついで、「アンバーリスト15」を加えて中和した後メタノールを留去して化合物(18)を得た。R_f = 0.43(CHCl₃-MeOH-H₂O 65:30:4)。

10 【0092】 [α]_D +15.3° (C 1.5, MeOH)。

【0093】 NMR: ¹H, δ (CD₃OD) 7.30(m, 5H), 4.98(d, 1H, J=1.7Hz), 4.22(d, 1H, J=7.6Hz), 4.21(d, 1H, J=7.6Hz)。

【0094】 実施例5

本実施例に含まれる化学反応を図5A及びBに示す。

【0095】 化合物(19)の合成

6-0-トリチル体(化合物(12))を先と同様にしてカルボキシメチル化してトリカルボン酸体(化合物(16a))を得た。ついで、アミン体(化合物(7a)より化合物(25)の合成と同様にして得られる化合物(7b))とDDCを用いて縮合してトリマンノース体(化合物(19))を得た。R_f = 0.49(CHCl₃-MeOH 20:1)。

【0096】 [α]_D +24.4° (C 0.43, CHCl₃)。

【0097】 ¹H-NMR(CDCl₃) δ : 7.10(t, 1H, J=5.9Hz), 6.77(bt, 1H, J=6.1Hz), 5.04(bs, 1H), 4.85(bs, 1H), 4.78(bs, 1H), 4.69(bs, 1H)。

【0098】 化合物(20)の合成

化合物(19)を酢酸に溶解し、60℃で3時間加熱攪拌した。酢酸を留去したのち、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(CHCl₃-MeOH 50:1)にて精製して脱トリチル体(化合物(20))を得た。R_f = 0.19(CHCl₃-MeOH 20:1)。

【0099】 [α]_D +30.5° (C 2.0, CHCl₃)。

【0100】 ¹H-NMR(CDCl₃) δ : 7.42(t, 1H, J=5.9Hz), 7.24(t, 1H, J=5.6Hz), 7.15(t, 1H, J=5.9Hz), 4.95(bs, 1H), 4.87(bs, 1H), 4.85(bs, 1H)。

【0101】 化合物(22)の合成

化合物(20)をリンドラー触媒を用いて、前回と同様にして、水素還元してアミン体とした後化合物(10)と同様にしてバルミトイル化して化合物(21)を得た。さらに、脱アセチル化することによってマンノース末端化合物(22)を得た。R_f = 0.45(CHCl₃-MeOH-H₂O 20:20:3)。

【0102】 [α]_D +43.3° (C 0.67, MeOH)。

【0103】 ¹H-NMR(CD₃OD) δ : 4.96(bs, 1H), 4.78(bs, 1H), 4.32 & 4.26(ABq, 2H, J=15.1Hz), 4.23 & 4.16(ABq, 2H, J=14.9Hz), 4.23 & 4.13(ABq, 2H, J=15.4Hz), 2.19(t, 2H, J=7.6Hz), 0.90(t, 3H, J=7.0Hz)。

【0104】 実施例6

本実施例に含まれる化学反応を図6に示す。

【0105】 化合物(26)の合成

2'-アジドエチル α -D-マンノピラノシド(化合物(8))(2.99g)およびジ-n-ブチルスズオキシド(3.30g)のメタノール(150ml)溶液を1.5時間加熱還流した。溶媒を留去後、ベンゼン(100ml)を加え溶媒を留去、これを4回繰り返した。得られた残渣のベンゼン(150ml)溶液に臭化ベンジル(2.9ml)およびヨウ化テトラブチルアンモニウム(4.88g)を加え、6時間加熱還流後、終夜室温に放置し、臭化ベンジル(1.45ml)を追加、さらに7時間加熱還流した。溶媒を留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール100:0.5~2%、酢酸エチルエステル:ヘキサン8:2、酢酸エチルエステル)にて精製し、モノベンジル体(化合物(26))を得た(1.84g, 45%)。

【0106】R_f 0.45(クロロホルム-メタノール)。

【0107】[α]_D +27.0° (c 0.8、クロロホルム)。

【0108】¹H-NMR(重クロロホルム) δ (ppm) in 500MHz : 3.39(t like 2H), 3.68(m, 1H), 4.09(m, 1H), 4.30(dd, 1H), 4.33(m, 1H), 4.40(dt, 1H), 4.56(ddd, 1H), 4.66(brs, 1H), 4.79(dt, 1H), 4.96(d, 1H), 4.97(d, 1H), 4.98(s, 2H), 5.39(d, 1H)。

【0109】IR(KBr) : 3430, 2150cm⁻¹。

【0110】化合物(27)の合成

(i) 水酸化テトラブチルアンモニウム(1Mメタノール溶液13.1ml)にモノクロル酢酸(1.24g)のメタノール(20ml)溶液を加えたのち溶媒を留去した。残渣にトルエン(20ml)を加えて溶媒を留去し、これを3回繰り返して、得られた残渣をジメチルホルムアミド(6ml)に溶解した。

【0111】(ii) アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム(60% oil suspension 0.39g)のジメチルホルムアミド(15ml)懸濁液に氷冷下モノベンジル体(化合物(26))(1.00g)のジメチルホルムアミド(10ml)溶液を加え、45分間撹拌した。反応液に(i)で得たモノクロル酢酸テトラブチルアンモニウムのジメチルホルムアミド溶液を滴下し、室温下16時間撹拌した。

【0112】反応混合物を水にあげ、水層に希重曹水および少量のヨウ化ナトリウムを加え、クロロホルムにて抽出した後、水層をクエン酸酸性とし目的物を酢酸エチルエステルにて抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を留去して粗生成物(0.83g)を得た。この一部(0.43g)を水に溶解し、溶液を「ダイヤオンHP-20」(三菱化成工業(株)製)(50ml)にて精製し(アセトニトリル-水20:80~80:20)、このうちアセトニトリル-水40:60の溶出分画を集め、溶媒を留去し、クエン酸酸性とし、酢酸エチルエステルにて目的物を抽出し、抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を留去してジカルボキシメチル誘導体(化合物(27))(230mg)を粗生成物として得た。

【0113】化合物(25)の合成

2'-アジドエチル2,3,4,6-テトラアセチル- β -D-ガラクトピラノシド(化合物(24))(1.50g)およびパラトルエンスルホン酸(682mg)のエタノール(40ml)溶液にリンドラー触媒(1.80g)を加え、水素加圧下(50psi)室温にて1時間振盪撹拌した。リンドラー触媒(0.48g)を追加し、更に30分間振盪撹拌後溶媒を留去し、残渣にトルエンを加え再び溶媒を留去し、アミノ体(化合物(25))(2.14g)を粗生成物として得た。

【0114】化合物(28)の合成

10 ジカルボキシメチル誘導体(化合物(27))の粗生成物(400mg)、N-ヒドロキシスクシンイミド(322mg)、トリエチルアミン(0.51ml)および上記で得たアミノ体(化合物(25))(2.14g)のジメチルホルムアミド(15ml)溶液に氷冷下N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(530mg)のジメチルホルムアミド(3ml)溶液に加え、室温にて終夜撹拌した。

【0115】反応液に酢酸エチルエステル(20ml)を加え、不溶物を濾去し、濾液を水にあげ、目的物を酢酸エチルエステルにて抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール100:0.5~100:4)にて精製してクロロホルム-2%メタノール分画より化合物(28)を得た(360mg, 20%)。

【0116】R_f 0.33(クロロホルム-メタノール95:5)。

【0117】[α]_D +1.6° (c 1.0、クロロホルム)。

【0118】¹H-NMR(重クロロホルム) δ (ppm) in 500MHz : 1.99(s, 6H), 2.045(s, 3H), 2.051(s, 3H), 2.065(s, 3H), 2.071(s, 3H), 2.11(s, 3H), 2.15(s, 3H), 4.45(d, 1H), 4.47(d, 1H), 4.72(d, 1H), 4.87(m, 1H), 4.88(brs, 1H), 5.00(dd, 1H), 5.02(dd, 1H), 5.17(dd, 1H), 5.21(dd, 1H), 7.17(brt, 1H), 7.2-7.4(m, 5H), 7.74(brt, 1H)。

【0119】MS (FAB) : 1201 (MH⁺)。

【0120】IR (KBr) : 3400, 1750, 1670, 1540cm⁻¹。

【0121】化合物(29a)の合成

40 (i) アジド体(化合物(28))(800mg, 0.67mmol)及びパラトルエンスルホン酸(139mg)のエタノール(60ml)溶液にリンドラー触媒(600mg)を加え、水素加圧下(50psi)2.5時間振盪した。

【0122】触媒を濾去し、溶媒を留去し、アミノ体(936mg)を粗生成物として得た。精製することなく次の反応に使用した。

【0123】(ii) 上記で得たアミノ体(345mg)のジメチルホルムアミド(3ml)溶液にジ-tert-ブチルジカーボネート(BocO)₂ 0(98mg)およびトリエチルアミン(110 μ l)を加え、室温にて終夜撹拌した。

50 【0124】反応液を半飽和食塩水にあげて目的物を酢

酸エチルエステルにて抽出し、抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を留去後残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール 95:5）にて精製しBoc体（化合物(29a)）を得た（326mg, 定量的）。

【0125】Rf 0.26（クロロホルム-メタノール 96:4）。

【0126】 $[\alpha]_D +3.8^\circ$ （c 0.81、クロロホルム）。

【0127】 $^1\text{H-NMR}$ （重クロロホルム） δ (ppm) in 50 MHz : 1.45(s,9H), 1.992(s,3H), 1.993(s,3H), 2.047(s,3H), 2.05(s,3H), 2.064(s,3H), 2.069(s,3H), 2.11(s,3H), 2.15(s,3H), 4.44(d,1H), 4.48(d,1H), 4.73(d,1H), 4.83(brs,1H), 4.90(d,1H), 5.00(dd,1H), 5.02(dd,1H), 5.18(dd,1H), 5.21(dd,1H), 5.39(m,2H), 7.1(brs,1H), 7.3-7.5(m,5H), 7.7(brt,1H)。

【0128】IR (KBr) : 3530, 1750, 1670, 1440 cm^{-1} 。

【0129】化合物(29b)の合成

化合物(28)を還元して得たアミノ体(591mg)の塩化メチレン(4ml)溶液にN-パルミトイルオキシスクシンイミド(176mg)のトルエン(2ml)溶液およびトリエチルアミン(0.15ml)を加え室温にて終夜撹拌した。

【0130】反応液を水にあげて目的物を酢酸エチルエステルにて抽出し、抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を留去後残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール 100:3）にて精製し、パルミトイル体（化合物(29b)）を得た（386mg, 62%）。

【0131】Rf 0.24（クロロホルム-メタノール 95:5）。

【0132】 $[\alpha]_D +3.5^\circ$ （c 1.0、クロロホルム）。

【0133】 $^1\text{H-NMR}$ （重クロロホルム） δ (ppm) in 50 MHz : 0.88(t,3H), 1.990(s,3H), 1.994(s,3H), 2.046(s,3H), 2.049(s,3H), 2.066(s,3H), 2.070(s,3H), 2.105(s,3H), 2.149(s,3H), 4.44(d,1H), 4.48(d,1H), 4.74(d,1H), 4.85(brs,1H), 4.89(d,1H), 5.00(d,1H), 5.02(dd,1H), 5.17(dd,1H), 5.21(dd,1H), 5.39(brs,2H), 5.86(brt,1H), 7.11(brt,1H), 7.2-7.4(m,5H), 7.72(brt,1H)。

【0134】IR (KBr) : 3400, 1750, 1660, 1540 cm^{-1} 。

【0135】化合物(30a)の合成

(i) Boc体（化合物(29a)）(45mg)のエタノール(7ml)溶液に10%Pdカーボン粉末(22mg)を加え水素加圧下(50psi)で3時間振盪撹拌した。

【0136】触媒を濾去し、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール 97:3）にて精製しジオール体(44mg, 定量的)を得た。

【0137】Rf 0.13（クロロホルム-メタノール 96:4）。

【0138】 $[\alpha]_D -11.9^\circ$ （c 1.0、クロロホルム）。

【0139】 $^1\text{H-NMR}$ （重クロロホルム） δ (ppm) in 50 MHz : 1.44(s,9H), 1.992(s,6H), 2.052(s,3H), 2.066(s,3H), 2.073(s,3H), 2.090(s,3H), 2.171(s,3H), 2.192(s,3H), 4.49(d,1H), 4.51(d,1H), 4.87(brs,1H), 5.03(dd,2H), 5.18(dd,2H), 5.40(brd,2H)。

【0140】IR (KBr) : 3350, 1750, 1680, 1540 cm^{-1} 。

【0141】(ii)上記で得たジオール体(34mg)のメタノール(1ml)溶液に氷冷下ナトリウムメトキシド(28%メタノール溶液5 μl)を加え、4時間撹拌した。

【0142】反応液に非水溶液用強酸性陽イオン交換樹脂「Amberlyst 15E」を溶液がほぼ中性になるまで加えた後樹脂を濾去し、溶媒を留去してBoc体（化合物(30a)）を得た（14mg, 57%）。

【0143】Rf 0.23（n-ブタノール-酢酸-水 4:1:1）。

【0144】 $[\alpha]_D +7.0^\circ$ （c 0.9、メタノール）。

【0145】 $^1\text{H-NMR}$ （重メタノール） δ (ppm) in 500 MHz : 1.43(s,9H), 4.25(d,1H), 4.26(d,1H)。

【0146】IR (KBr) : 3470, 1680, 1660, 1550 cm^{-1} 。
化合物(30b)の合成

(i) パルミトイル体（化合物(29b)）(97mg)のエタノール(30ml)溶液に10%Pdカーボン粉末(52mg)を加え、水素加圧下(50psi)で1.5時間振盪撹拌した。触媒を追加(50mg)後更に1時間振盪撹拌した。

【0147】触媒を濾去し、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール 97:3）にて精製し、ジオール体を得た（82mg, 90%）。

【0148】Rf 0.12（クロロホルム-メタノール 95:5）。

【0149】 $[\alpha]_D -0.8^\circ$ （c 0.5、メタノール）。

【0150】 $^1\text{H-NMR}$ （重クロロホルム） δ (ppm) in 50 MHz : 1.992(s,6H), 2.052(s,3H), 2.070(s,3H), 2.075(s,3H), 2.092(s,3H), 2.172(s,3H), 2.190(s,3H), 4.50(d,1H), 4.51(d,1H), 4.87(m,1H), 5.0-5.06(m,2H), 5.15-5.2(2H), 5.41(m,2H), 6.07(brt,1H), 7.12(brt,1H), 8.26(brt,1H)。

【0151】IR (KBr) : 3400, 1750, 1670, 1540 cm^{-1} 。

【0152】(ii)上記で得たジオール体(125mg, 94 μmol)のメタノール(2ml)溶液に氷冷下ナトリウムメトキシド(28%メタノール溶液10 μl)を加えた後、室温にて3時間撹拌した。

【0153】反応液に「Amberlyst 15E」を溶液がほぼ中性になるまで加えた後樹脂を濾去し、溶媒を留去して

バルミトイル体 (化合物(30b)) を得た (79mg, 85%)。

【0154】 R_f 0.3 (n-ブタノール-酢酸-水 4:1)。

【0155】 [α]_D +0.6° (c 1.0、メタノール)。

【0156】 ¹H-NMR (重メタノール) δ (ppm) in 500MHz : 0.90(t, 3H), 4.25(d, 1H), 4.26(d, 1H)。

【0157】 IR (KBr) : 3450, 1660, 1560, 1540cm⁻¹。

【0158】 化合物(31a) の合成

上記で得たBoc 体 (化合物(29a)) (97mg) のメタノール (3ml) 溶液に氷冷下ナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液15μl) を加えた後、室温にて3時間攪拌した。

【0159】 反応液に「Amberlyst 15E」を溶液がほぼ中性になるまで加えた後樹脂を濾去し、溶媒を留去して得られた粗生成物 (60mg) を「セファデックスLH-20」 (ファルマシア製) (メタノール) にて精製し、Boc 体 (化合物(31a)) を得た (40mg, 56%)。

【0160】 R_f 0.22 (酢酸エチルエステル-ピリジン-酢酸-水 10:5:1:1)。

【0161】 [α]_D +12.1° (c 1.0、メタノール)。

【0162】 ¹H-NMR (重クロロホルム) δ (ppm) in 500MHz : 1.44(s, 9H), 4.17(d, 1H), 4.24(d, 1H), 7.3-7.5 (m, 5H)。

【0163】 IR (KBr) : 3400, 1695(sh), 1660, 1550cm⁻¹。

【0164】 化合物(31b) の合成

上記で得たバルミトイル体 (化合物(29b)) (80mg, 56μmol) のメタノール (3ml) 溶液にナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液10μl) を加え、室温にて3時間攪拌した。

【0165】 反応液に「Amberlyst 15E」を溶液がほぼ中性になるまで加えた後樹脂を濾去し、溶媒を留去して粗生成物を得た (62mg)。これを「LH-20」 (メタノール) にて精製し、バルミトイル体 (化合物(31b)) を得た (60mg, 98%)。

【0166】 R_f 0.29 (酢酸エチルエステル-ピリジン-酢酸-水 5:5:1:1)。

【0167】 [α]_D +15.6° (c 0.5、メタノール)。

【0168】 ¹H-NMR (重メタノール) δ (ppm) in 500MHz : 0.90(t, 3H), 4.18(d, 1H), 4.24(d, 1H), 7.2-7.5 (m, 5H)。

【0169】 IR (KBr) : 3500, 1650, 1560, 1550cm⁻¹。

【0170】 実施例7

本実施例に含まれる化学反応を図7に示す。

【0171】 化合物(32) の合成

アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム (60% oil suspension 132mg) のジメチルホルムアミド (3ml) 懸濁液に

モノベンジル体 (化合物(26)) (340mg) のジメチルホルムアミド (2ml) 溶液を加え、室温にて30分間攪拌後、さらに60℃にて15分間攪拌した。反応液に実施例6 (化合物(27)の合成参照) と同様にして得たモノクロル酢酸テトラブチルアンモニウム (モノクロル酢酸425mg / 水酸化テトラブチルアンモニウム1Mメタノール溶液4.5ml) のジメチルホルムアミド溶液を滴下し、室温で15時間攪拌した。

【0172】 反応液を60~70℃にて3時間攪拌、室温に冷却後反応混合物を水にあげ、水層に希重曹水および少量のヨウ化ナトリウムを加え、クロロホルム抽出した後、水層をクエン酸酸性とし目的物を酢酸エチルエステルにて抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を留去して粗生成物 (0.4g) を得た。これを水に溶解し、溶液を「HP-20」 (50ml) にて精製し (アセトニトリル-水 20:80~80:20)、このうちアセトニトリル-水 70:30~60:40 の溶出分画を集め、溶媒を留去、クエン酸酸性とし、酢酸エチルエステルにて目的物を抽出し、抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を留去してジおよびトリカルボキシメチル誘導体の混合物を得た (327mg)。

【0173】 化合物(33) の合成

上記で得たジおよびトリカルボキシメチル誘導体の混合物 (300mg)、N-ヒドロキシスクシンイミド (242mg)、トリエチルアミン (0.33ml) および上記で得た2'-アミノエチル 2, 3, 4, 6-テトラアセチル-β-D-ガラクトピラノシド (化合物(25)) の粗生成物 (1.22g) のジメチルホルムアミド (10ml) 溶液に氷冷下N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド (404mg) のジメチルホルムアミド (3ml) 溶液を加え、室温にて終夜攪拌した。

【0174】 反応液に酢酸エチルエステル (20ml) を加え、不溶物を濾去し、濾液を水にあげ、目的物を酢酸エチルエステルにて抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を留去後残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール 99:1~98.5:1.5) にて精製し、クロロホルム-1.5%メタノール分画よりジアミド体 (化合物(28)) (104mg, 9%, 2 steps)、ついでトリアミド体 (化合物(33)) を得た (119mg, 7%, 2 steps)。

【0175】 R_f 0.36 (クロロホルム-メタノール 96:4)。

【0176】 [α]_D -1.7° (c 1.7、メタノール)。

【0177】 ¹H-NMR (重クロロホルム) δ (ppm) in 500MHz : 1.988(s, 3H), 1.991(s, 3H), 1.992(s, 3H), 2.030(s, 3H), 2.037(s, 3H), 2.048(s, 6H), 2.054(s, 6H), 2.111(s, 3H), 2.128(s, 3H), 2.159(s, 3H), 4.41(d, 1H), 4.47(d, 1H), 4.48(d, 1H), 4.65(d, 1H), 4.73

(d,1H), 4.93(d,1H), 4.99(dd,1H), 5.01(dd,2H), 5.12-5.19(m,3H), 5.40(m,3H), 6.96(t,1H), 7.08(t,1H), 7.3-7.4(m,5H)。

【0178】MS (FAB): 1633 (MH⁺)。

【0179】IR (KBr): 3400, 1750, 1680, 1540cm⁻¹。

【0180】化合物(34a)の合成

(i) トリアミド体(化合物(33))(122mg)およびパラトルエンスルホン酸(16mg)のメタノール(6ml)溶液にリンドラ触媒(150mg)を加え、水素加圧下(50psi)にて2.5時間振盪撹拌した。

【0181】触媒を濾去し、溶媒を留去し、アミノ体(126mg)を粗生成物として得た。精製することなく次の反応に使用した。

【0182】(ii)上記で得たアミノ体(126mg)のジメチルホルムアミド(3ml)溶液に(BocO)₂O(35mg)およびトリエチルアミン(38 μl)を加え、室温にて終夜撹拌した。

【0183】反応液を半飽和食塩水に於けて目的物を酢酸エチルエステルにて抽出し、抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール 95:5)にて精製し、Boc体(化合物(34a))を得た(82mg, 64%, 2 steps)。

【0184】Rf 0.39 (クロロホルム-メタノール 96:4)。

【0185】[α]_D +1.9° (c 1.2、メタノール)。

【0186】¹H-NMR (重クロロホルム) δ (ppm) in 50 MHz: 1.45(s,9H), 1.99(s,9H), 2.028(s,3H), 2.038(s,3H), 2.048(s,6H), 2.054(s,3H), 2.06(s,3H), 2.09(s,3H), 2.13(s,3H), 2.16(s,3H), 4.41(d,1H), 4.47(d,1H), 4.49(d,1H), 4.67(d,1H), 4.75(d,1H), 4.89(m,1H), 4.99(dd,1H), 5.017(dd,1H), 5.021(dd,1H), 5.13-5.19(m,3H), 5.39(brs,3H), 6.99(brt,1H), 7.11(brs,1H), 7.3-7.4(m,5H)。

【0187】IR (KBr): 1735, 1679cm⁻¹。

【0188】化合物(34b)の合成

(i) トリアミド体(化合物(33))(244mg)およびパラトルエンスルホン酸(31mg)のエタノール溶液にリンドラ触媒(346mg)を加え、水素加圧下(50psi)にて2.5時間振盪撹拌した。

【0189】触媒を濾去し、溶媒を留去し、アミノ体(177mg)を粗生成物として得た。精製することなく次の反応に使用した。

【0190】(ii)上記で得たアミノ体(177mg)の塩化メチレン(4ml)溶液にN-パルミトイルオキシスクシンイミド(47mg)のトルエン(2ml)溶液およびトリエチルアミン(37 μl)を加え、室温にて終夜撹拌した。

【0191】反応液を水に於けて目的物を酢酸エチルエステルにて抽出し、抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後、

無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を留去後、残渣をカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール 98:2)にて精製し、パルミトイル体(化合物(34b))を得た(101mg, 48%, 2 steps)。

【0192】Rf 0.3 (クロロホルム-メタノール 96:4)。

【0193】[α]_D +2.1° (c 1.05、メタノール)。

【0194】¹H-NMR (重クロロホルム) δ (ppm) in 50 MHz: 0.88(t,3H), 1.990(s,6H), 1.993(s,3H), 2.029(s,3H), 2.039(s,3H), 2.047(s,6H), 2.057(s,3H), 2.061(s,3H), 2.097(s,3H), 2.129(s,3H), 2.157(s,3H), 4.41(d,1H), 4.47(d,1H), 4.49(d,1H), 4.67(d,1H), 4.74(d,1H), 4.91(m,1H), 4.99(d,1H), 5.017(d,1H), 5.020(d,1H), 5.12-5.19(m,3H), 5.39(m,3H), 6.07(t,1H), 6.98(t,1H), 7.14(t,1H), 7.3-7.4(m,5H)。

【0195】IR (KBr): 1753, 1677, 1540cm⁻¹。

【0196】化合物(35a)の合成

(i) Boc体(化合物(34a))(80mg)のメタノール(5ml)溶液に10%Pd-カーボン粉末(60mg)を加え、水素加圧下(50psi)3時間振盪撹拌した。

【0197】溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール 97:3)にて精製し、アルコール体を得た(60mg, 79%)。

【0198】Rf 0.59 (クロロホルム-メタノール 92:8)。

【0199】¹H-NMR (重クロロホルム) δ (ppm) in 50 MHz: 1.433(s,9H), 1.991(s,6H), 1.997(s,3H), 2.052(s,6H), 2.058(s,3H), 2.064(s,3H), 2.066(s,3H), 2.08(s,3H), 2.16(s,6H), 2.17(s,3H), 4.49(d,1H), 4.50(d,2H), 4.88(m,1H), 5.01-5.05(m,3H), 5.12-5.16(m,3H), 5.40(m,3H), 7.10(brs,1H), 7.38(brt,1H), 7.96(brt,1H)。

【0200】IR (KBr): 3435, 1751, 1540cm⁻¹。

【0201】(ii)上記で得たアルコール体(58mg)のメタノール(2ml)溶液に氷冷下ナトリウムメトキシド(28%メタノール溶液10 μl)を加え、3時間撹拌した。

【0202】反応液に「Amberlyst 15E」を溶液がほぼ中性になるまで加えて後樹脂を濾去し、Boc体(化合物(35a))を得た(35mg, 88%)。

【0203】Rf 0.68 (酢酸エチルエステル-ピリジン-酢酸-水 5:5:1:3)。

【0204】[α]_D +3.4° (c 1.1、メタノール)。

【0205】¹H-NMR (重メタノール): 1.44(s,9H), 4.2-4.3(m,3H)。

【0206】IR (KBr): 3450, 1660, 1550, 1450, 1430cm⁻¹。

【0207】化合物(35b)の合成

(i) バルミトイル体 (化合物(34b)) (109mg) のメタノール (6ml) 溶液に10%Pdカーボン粉末(100mg) を加え、水素加圧下(50psi)1.5時間振盪撹拌した。

【0208】溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール 98:2~97:3) にて精製し、アルコール体を得た(47mg, 43%)。

【0209】R_f 0.5 (クロロホルム-メタノール 92:8)。

【0210】[α]_D -3.1° (c 0.96、メタノール)。

【0211】¹H-NMR (重メタノール) δ (ppm) in 500M Hz : 0.88(t,3H), 1.99(s,6H), 2.00(s,3H), 2.052(s,3H), 2.054(s,3H), 2.06(s,3H), 2.07(s,6H), 2.08(s,3H), 2.13(s,3H), 2.16(s,3H), 2.17(s,3H), 4.495(d,1H), 4.497(d,1H), 4.503(d,1H), 4.88(m,1H), 5.01-5.05(m,3H), 5.13-5.17(m,3H), 5.40(m,3H), 6.11(brs,1H), 7.11(brt,1H), 7.33(brt,1H), 7.96(brt,1H)。

【0212】IR (KBr): 3410, 1753, 1670, 1541cm⁻¹。

【0213】(ii) 上記で得たアルコール体(47mg)のメタノール(2ml) 溶液に氷冷下ナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液 5 μl) を加え、3時間撹拌した。

【0214】反応液に「Amberlyst 15E」を溶液がほぼ中性になるまで加えた後樹脂を濾去し、バルミトイル体 (化合物(35b)) を得た(29mg, 86%)。

【0215】R_f 0.8 (酢酸エチルエステル-ピリジン-酢酸-水 5:5:1:3)。

【0216】[α]_D +3.1° (c 0.81、メタノール)。

【0217】¹H-NMR (重メタノール) δ (ppm) in 500M Hz : 0.90(s,9H), 4.27(d,3H)。

【0218】IR (KBr): 3430, 1650, 1560cm⁻¹。

【0219】実施例8

本実施例に含まれる化学反応を図8に示す。

【0220】化合物(38)の合成

(i) アジド体 (化合物(36)) (242mg) およびパラトルエンスルホン酸(102mg)のエタノール(20ml)溶液にリンドラー触媒(180mg)を加え、水素加圧下(50psi)1.5時間振盪撹拌した。リンドラー触媒(60mg)を追加し、1.5時間振盪撹拌後更にリンドラー触媒(90mg)を追加し、1時間振盪撹拌した。

【0221】リンドラー触媒を濾去し、濾液を濃縮、残渣のアミノ体 (化合物(37)) のアセトニトリル(4ml) 溶液にトリエチルアミン(0.18ml)を加えた。

【0222】(ii) トリカルボン酸 (化合物(16)) (100mg) およびN-ヒドロキシスクシンイミド(62mg)のアセトニトリル(5ml) 溶液にN, N'-ジクロヘキシルカルボジイミド(111mg)を加え、室温にて1.5時間撹拌した。不溶物を綿濾過し、濾液に(i) で得たアミノ体 (化合物(37)) のアセトニトリル溶液を滴下し、室温にて終

夜撹拌した。

【0223】溶媒を留去し、残渣の塩化メチレン溶液を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール 98:2~95:5) にて精製しトリアミド体 (化合物(38)) を得た(197mg)。

【0224】R_f 0.61 (クロロホルム-メタノール 9:1)。

【0225】[α]_D -19.3° (c 1.0、クロロホルム)。

【0226】¹H-NMR (重メタノール) δ (ppm) in 500M Hz : 1.90(s,3H), 1.91(s,3H), 1.92(s,3H), 1.95(s,9H), 2.014(s,3H), 2.021(s,6H), 2.13(s,6H), 2.14(s,3H), 4.52(d,1H), 4.56(d,2H), 5.04-5.09(m,3H), 5.15(brs,1H), 5.33(m,3H), 7.2-7.5(m,15H)。

【0227】IR (KBr): 3430, 1750, 1660, 1550cm⁻¹。

【0228】化合物(39)の合成

トリアミド体 (化合物(38)) (24mg) を酢酸(1.5ml) に溶解し、60℃にて7時間加熱撹拌した。

【0229】反応液を水にあげて水酸化ナトリウムにて中和し、目的物を酢酸エチルエステルにて抽出し、抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を留去後残渣(20mg)をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール 95:5~92:8) にて精製し、アルコール体 (化合物(39)) を得た(13mg, 62%)。

【0230】R_f 0.56 (クロロホルム-メタノール 9:1)。

【0231】[α]_D -16.8° (c 0.5、クロロホルム)。

【0232】¹H-NMR (重メタノール) δ (ppm) in 500M Hz : 1.93(s,9H), 1.95(s,9H), 2.03(s,9H), 2.15(s,9H), 4.558(d,1H), 4.563(d,1H), 4.568(d,1H), 5.00(brs, ManCl-H), 5.05-5.1(m,3H), 5.34(d,3H)。

【0233】IR (KBr): 3450, 1750, 1660, 1560cm⁻¹。

【0234】化合物(40)の合成

アルコール体 (化合物(39)) (13mg) のメタノール(1ml) 溶液にナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液 2 μl) を加え、室温にて2時間撹拌した。

【0235】溶媒を留去し、残渣を「LH-20」 (メタノール) にて精製し、脱アセチル体 (化合物(40)) を得た (5mg, 50%)。

【0236】R_f 0.62 (酢酸エチルエステル-ピリジン-酢酸-水 5:5:1:3)。

【0237】[α]_D -0.7° (c 0.5、メタノール)。

【0238】¹H-NMR (重メタノール) δ (ppm) in 500M Hz : 1.98(s,9H), 4.369(d,1H), 4.373(d,1H), 4.376(d,1H), 5.00(brs,1H)。

【0239】IR (KBr): 3420, 1660, 1570, 1550 cm^{-1} .

【0240】実施例9

本実施例に含まれる化学反応を図9に示す。

【0241】アジド体(化合物(38))(86mg)およびパラトルエンスルホン酸(9mg)のエタノール(10ml)溶液にリンドラー触媒(120mg)を加え、水素加圧下(50psi)2時間振盪撹拌した。リンドラー触媒(120mg)を追加し、更に2時間振盪撹拌した。

【0242】リンドラー触媒を濾去し、濾液を濃縮、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール 9:1~7:3)にて精製し、アミノ体(化合物(41))(43mg)および原料(化合物(38))(40mg)を得た。得られた化合物(41)の塩化メチレン(4ml)溶液にトリエチルアミン(5滴)を加え、これにN-パルミトイルオキシスクシンイミド(12mg)のトルエン(2ml)溶液を滴下し、室温にて終夜撹拌した。

【0243】反応液に塩化メチレンを加え、抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を留去後、残渣をカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール 97:3~95:5)にて精製し、パルミトイル体(化合物(42))を得た(43mg, 89%)。

【0244】Rf 0.6 (クロロホルム-メタノール 93:7)。

【0245】 $[\alpha]_D -13.8^\circ$ (c 1.0、クロロホルム)。

【0246】 $^1\text{H-NMR}$ (重メタノール) δ (ppm) in 500M Hz: 0.89(t, 3H), 1.90(s, 3H), 1.91(s, 3H), 1.92(s, 3H), 1.94(s, 3H), 1.95(s, 6H), 2.01(s, 3H), 2.017(s, 3H), 2.018(s, 3H), 2.124(s, 3H), 2.127(s, 3H), 2.139(s, 3H), 4.52(d, 1H), 4.56(d, 2H), 5.04-5.09(m, 3H), 5.15(brs, 1H), 5.33(m, 3H), 7.2-7.5(m, 15H)。

【0247】IR (KBr): 3450, 1750, 1670, 1560 cm^{-1} 。

【0248】化合物(43)の合成

パルミトイル体(化合物(42))(42mg)を酢酸(2ml)に溶解し、60℃にて6時間加熱撹拌した。

【0249】反応液を水にあげて水酸化ナトリウムにて中和し、目的物を酢酸エチルエステルにて抽出し、抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を留去後残渣(20mg)をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール 95:5~93:7)にて精製し、アルコール体(化合物(43))を得た(23mg, 62%)。

【0250】Rf 0.5 (クロロホルム-メタノール 92:8)。

【0251】 $^1\text{H-NMR}$ (重メタノール) δ (ppm) in 500M Hz: 0.90(t, 3H), 1.926(s, 9H), 1.950(s, 9H), 2.026(s, 9H), 2.144(s, 9H), 4.559(d, 1H), 4.565(d, 1H), 4.569(d, 1H), 4.94(brs, 1H), 5.06-5.09(m, 3H), 5.34(brd, 3H)。

【0252】IR (KBr): 3350, 1750, 1660, 1550 cm^{-1} 。

【0253】化合物(44)の合成

アルコール体(化合物(43))(23mg)のメタノール(2ml)溶液にナトリウムメトキシド(28%メタノール溶液 2 μ l)を加え、室温にて7時間撹拌した。

【0254】溶媒を留去し、残渣を「LH-20」(メタノール)にて精製し、脱アセチル体(化合物(44))を得た(13mg, 71%)。

【0255】Rf 0.89 (酢酸エチルエステル-ピリジン-酢酸-水 5:5:1:3)。

【0256】 $[\alpha]_D +18.5^\circ$ (c 1.3、メタノール)。

【0257】 $^1\text{H-NMR}$ (重メタノール) δ (ppm) in 500M Hz: 0.90(t, 3H), 1.98(s, 9H), 4.36(d, 3H), 4.93(brs, 1H)。

【0258】IR (KBr): 3420, 1650, 1550 cm^{-1} 。

【0259】実施例10

実施例実施例に含まれる化学反応を図10A~Cに示す。

【0260】(a) 9-デセニル 2, 3, 4, 6-O-テトラアセチル- α -D-マンノピラノシド(化合物1)の合成

ペンタアセチル β -D-ガラクトラノシド(20.85 g)および9-デセン-1-オール(21.7 g)の塩化メチレン(400ml)溶液に氷冷下フッ化ホウ素エーテル錯体(27ml)を加え、室温にて終夜撹拌した。反応液を氷-飽和重曹水に注ぎ、有機層を半飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(SiO₂ 200 g、クロロホルム)にて精製し、粗生成物を得た(34.84 g)。得られた粗生成物に無水酢酸(80ml)およびピリジン(70ml)を加え終夜撹拌した。溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルエステルに溶解し、これを希塩酸、希重曹水、水および飽和食塩水にて順次正常後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(SiO₂ 200 g、トルエン:アセトン=99:1~99:2)、グリコシド体(化合物1)を得た(14.86 g, 58%)。

【0261】 $[\alpha]_D^{26} +0.5^\circ$ (c 1.21、クロロホルム)。

【0262】IR (CHCl₃): 1747 cm^{-1} 。

【0263】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): 1.25-1.42(10H, m), 1.55-1.66(4H, m), 1.993(3H, s), 2.04(3H, s), 2.10(3H, s), 3.45(1H, dt, J=6.5, 9.5), 3.68(1H, dt, J=6.5, 9.5), 3.98(1H, ddd, J=2.5, 5.5, 10Hz), 4.11(1H, dd, J=2.5, 12.5Hz), 4.28(1H, dd, J=5.5, 12.5Hz), 4.80(1H, d, J=2Hz), 4.93(1H, brd, J=10.5Hz), 5.00(1H, brd, J=17Hz), 5.23(1H, dd, J=2, 3.5Hz), 5.27(1H, t, J=10Hz), 5.35(1H, 5.81(1H, ddt, J=10.5, 17Hz)。

50 【0264】Rf=0.33 (トルエン:アセトン=9:

1)。

【0265】(b) 9-デセニル α -D-マンノピラノシド (化合物2) の合成

上記で得たグリコシド体 (14.86 g) のメタノール (100ml) 溶液にナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液 1.5ml) を加え、室温にて2.5 時間攪拌した。反応液に液性が中性になるまで「Dowex50W 1×8」を加え、樹脂を濾去し、濾液を濃縮してテトラオール体 (化合物2) を得た (9.88 g quant)。

【0266】IR (neat) : 3450 cm^{-1} 。

【0267】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.25-1.35(8H,m), 1.35-1.42(2H,m), 1.5-1.6(2H,m), 2.04(2H,brq,J=7Hz), 3.38(1H,dt,J=7.9.5Hz), 3.51(1H,brd,J=9.5Hz), 3.62(1H,dt,J=7.9.5Hz), 3.76(1H,dd,J=2.5,12.5Hz), 3.81(1H,dd,J=3.5,9.5Hz), 3.87(1H,t,J=9.5Hz), 3.90(1H,m), 3.92(1H,dd,J=2.5,12.5Hz), 4.79(1H,brs), 4.92-4.98(1H,m), 5.00-5.02(1H,m), 5.81(1H,dd,t,J=10,17.6Hz)。

【0268】Rf=0.40 (クロロホルム:メタノール=9:1)。

【0269】(c) 9-デセニル 6-O-トリフェニルメチル- α -D-マンノピラノシド (化合物3) の合成
上記で得たテトラオール体 (9.88 g) のピリジン (60ml) 溶液にトリチルクロリド (10.2 g) を加え、50℃に加熱下終夜攪拌した。溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルエステルに溶解し、希塩酸水、水および飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を留去しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (SiO_2 100 g、クルルホルム:メタノール=99:1~98:2)、トリチル体 (化合物3) を得た (11.52 g)。

【0270】 $[\alpha]_D^{29} +15.9^\circ$ (c 1.25、クロロホルム)。

【0271】IR (CHCl_3) : 3700, 3600, 1520, 1480, 1420 cm^{-1} 。

【0272】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.25-1.40(10H,m), 1.54-1.62(2H,m), 2.03(2H,brq,J=7Hz), 3.37-3.48(3H,m), 3.68(1H,dd,J=7.9.5H), 3.70-3.72(2H,m), 3.78-3.83(1H,m), 3.90(1H,dd,J=1.5,3.5Hz), 4.81(1H,brd,J=1.5Hz), 4.91-4.94(1H,m), 4.96-5.01(1H,m), 5.81(1H,ddt,J=10,17.6.5Hz), 7.2-7.5(15H,m)。

【0273】Rf=0.63 (クロロホルム:メタノール=9:1)。

【0274】(d) 9-デセニル-2, 3, 4-O-トリカルボキシメチル-6-O-トリフェニルメチル α -D-マンノピラノシド (化合物4) の合成

水素化ナトリウム (0.26 g) のDMF (10ml) 懸濁液の上で得たトリチル体 (0.99 g) のDMF (10ml) 溶液を氷冷下加えた後室温にて2 時間攪拌した。さらに30分間

50℃にて攪拌した。これに、モノクロル酢酸のテトラブチルアンモニウム塩のDMF (15ml) 溶液 (あらかじめモノクロル酢酸 (0.76 g) とテトラブチルアンモニウムハイドロキシド (1M メタノール溶液 8ml) を混合後、繰り返しトルエンにて水を共沸して除いた後減圧下乾燥したもの。) を氷冷下加えた。室温にて2.5 日間攪拌した。溶媒を留去し、残渣を逆相クロマトグラフィー (Cosmosil 75C20-OPN 40 g、アセトニトリル:水=1:1) にて精製し、トリカルボキシメチル体 (化合物4) を得た (206mg、15%)。

【0275】Rf=0.37 (n-ブタノール:酢酸:H₂O=4:1:1)。

【0276】(e) トリアミド体 (化合物6) の合成
上で得たトリカルボキシメチル体 (200mg) およびN-ヒドロキシスクシンイミド (105mg) のアセトニトリル (40ml) 溶液にN, N-シクロヘキシルカルボジイミド (189mg) を加え、室温にて3 時間攪拌した。2-(2-(2-アミノエトキシ) エトキシ) エチル 2, 3, 4, 6-O-テトラアセチル- β -D-ガラクトピラノシド (化合物5) のパラトルエンスルホン酸塩 (609mg) のアセトニトリル (40ml) 溶液にトリエチルアミン (0.27ml) を加え、この溶液をさきの反応混合物に室温にて滴下し、そのまま終夜攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を濃縮し、残渣の塩化メチレン溶液を水および半飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (SiO_2 40 g、クロロホルム:メタノール=99:1~98:2)、トリアミド体 (化合物6) を得た (346mg、65%)。

【0277】 $[\alpha]_D^{26} +1.2^\circ$ (c 1.14、クロロホルム)。

【0278】IR (CHCl_3) : 3700, 3600, 3450, 1750, 1680, 1520 cm^{-1} 。

【0279】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.25-1.4(8H,m), 1.5-1.65(4H,m), 1.99(9H,s), 2.02(3H,s), 2.04-2.05(1.5H,s), 2.141(3H,s), 2.145(3H,s), 2.15(3H,s), 4.5-4.534,4.54(each 1H,d,J=8Hz), 4.93(1H,brs), 5.0-5.06(3H,m), 5.17-5.23(3H,m), 5.39(3H,m), 5.80(1H,ddt,J=10,17.6.5Hz), 6.75(1H,t,J=5.5Hz), 7.2-7.5(15H,m)。

【0280】Rf=0.43 (クロロホルム:メタノール=9:5)。

【0281】(f) アルデヒド体 (化合物7) の合成
トリアミド体 (340mg) をメタノール (30ml) および塩化メチレン (5ml) の混合溶媒に溶解し、-78℃にてオゾンを経約30分間通じた。ジメチルスルフィド (15ml) を加え、室温下で1.5 時間攪拌後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (SiO_2 40 g、クルルホルム:メタノール=98:2)、アルデヒド体 (化合物7) を得た (307mg)。

【0282】IR(KBr) : 3450, 3360, 1740, 1690, 1530 cm^{-1} 。

【0283】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.28-1.36(8H,m), 1.55-1.65(4H,m), 1.984(9H,s), 2.021(3H,s), 2.04(15H,s), 2.143(3H,s), 2.148(3H,s), 2.152(3H,s), 2.41(2H,dt,J=1.5,7Hz), 4.526(1H,d,J=8Hz), 4.537(1H,d,J=8Hz), 4.541(1H,d,J=8Hz), 4.93(1H,brs), 5.00-5.05(3H,m), 5.17-5.23(3H,m), 5.38-5.41(3H,m), 7.2-7.5(15H,m), 9.75(1H,t,J=1.5Hz)。

【0284】(g) カルボン酸(化合物8)の合成
上で得たアルデヒド体(307mg)をtert-ブタノール(5.5ml)および2-メチル-2-ブテン(1.5ml)の混合溶媒に溶解し、 NaClO_2 (227mg)および NaHPO_4 (294mg)の水溶液(3ml)を室温にて滴下し、1.5時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルエステルを加え、これを2.5%チオ硫酸ナトリウム溶液、水および飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製(SiO_2 10g、クロロホルム:メタノール=98:2~9:1)、回収原料(100mg)およびカルボン酸(化合物8)を得た(180mg)。

【0285】(h) メチルエステル体(化合物9)の合成
ここで得たカルボン酸のTHF(10ml)溶液に氷冷下ジアソメタンのエーテル溶液を溶液が淡黄色になるまで加え10分間攪拌した。その後室温にてさらに30分間攪拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製(SiO_2 10g、クロロホルム:メタノール=99:1~98:2)、メチルエステル体(化合物9)を得た(158mg)。

【0286】 $[\alpha]_D^{25} + 0.7^\circ$ (c 1.0、クロロホルム)。

【0287】IR(CHCl_3) : 3450, 1750, 1675, 1535 cm^{-1} 。

【0288】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.28-1.36(8H,m), 1.55-1.65(4H,m), 1.98-1.99(9H,s), 2.02(3H,s), 2.03-2.05(15H,m), 2.14(3H,s), 2.144(3H,s), 2.148(3H,s), 2.29(2H,t,J=7.5Hz), 4.526, 4.537, 4.541(each 1H,d,J=7.5Hz), 4.93(1H,brs), 5.0-5.1(3H,m), 5.15-5.25(3H,m), 5.39(3H,brs), 6.74(1H,t,J=5.5Hz), 7.2-7.6(15H,m)。

【0289】m/z(FAB) 2173(M+Na⁺), 2151(MH⁺)。

【0290】Rf=0.45(クロロホルム:メタノール=9:5)。

【0291】(i) モノアルコール体(化合物10)の合成
上で得たメチルエステル体(170mg)酢酸(8ml)を加え、65℃にて9時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製(SiO_2 20g、クロロホルム:メタノール=98:2~97:3)、モノアルコール体(化合物10)を得た(125mg)。

【0292】 $[\alpha]_D^{26} + 5.0^\circ$ (c 0.92、クロロホルム)。

【0293】IR(CHCl_3) : 3450, 1750, 1670, 1535 cm^{-1} 。

【0294】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.28-1.36(8H,m), 1.99, 2.05, 2.06, 2.15(each 9H,s), 2.31(2H,t,J=7.5Hz), 4.55(2H,d,J=8Hz), 4.56(1H,d,J=8Hz), 4.80(1H,brs), 5.01-5.06(3H,m), 5.15-5.23(3H,m), 7.20(1H,m), 7.33(1H,m)。

10 【0295】Rf=0.50(クロロホルム:メタノール=9:5)。

【0296】(j) 脱保護体(化合物11)の合成
上で得たモノアルコール体(155mg)のメタノール(10ml)溶液にナトリウムメトキシド28%メタノール溶液(60μl)を加え室温にて2時間攪拌した。「Dowe x50W 1×8」を液性が中性になるまで加え、樹脂を濾去し、濾液を濃縮し、脱保護体(化合物11)を得た(111mg)。

20 【0297】 $[\alpha]_D^{26} + 9.7^\circ$ (c 1.0、メタノール)。

【0298】IR(KBr) : 3400, 1660, 1550 cm^{-1} 。

【0299】 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 1.3-1.4(8H,m), 1.55-1.65(4H,m), 2.32(2H,t,J=7.5Hz)。

【0300】Rf=0.40(クロロホルム:メタノール:H₂O=10:6:1)。

【0301】(k) ヒドラジド体(化合物12)の合成
上で得た脱保護体(105mg)のメタノール(5ml)溶液にヒドラジーン水和物(0.5ml)を加え、室温にて2日間攪拌した。溶媒を留去し、ヒドラジド体(化合物12)を得た。

【0302】 $[\alpha]_D^{26} + 10.9^\circ$ (c 1.05、メタノール)。

【0303】IR(KBr) : 3400, 1660, 1550 cm^{-1} 。

【0304】 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 1.25-1.42(8H,m), 1.55-1.64(4H,m), 2.15(2H,t,J=7.5Hz)。

【0305】Rf=0.1(クロロホルム:メタノール:H₂O=10:6:1)。

【0306】実験例1

1. 試料

40 対照試料としてN-アセチルガラトサミン(GalNAc)を用い、検体試料としては「41-003A」(実施例8で製造した化合物(40))を用いた。

【0307】2. 実験法

コラーゲネース還流法によってラットの肝実質細胞を調製し、その細胞の持つGal/GalNAcレセプターに対する試料の親和性を評価するために、以下の実験を行った。すなわち、¹²⁵I-ネオグライコпротеイン((Gal-C₆)₃₅-HSA)を1μg/mlで(a)試料及びEDTAの非存在下、(b)試料存在下又は(c)5mM EDTA存在下50に肝実質細胞と4℃で2時間インキュベーションし、

その反応液の一部をオイルチューブ遠心法に従って未反応物と細胞画分とに分離した。細胞画分（沈渣部分）をカットし、γ-カウンターにより細胞に結合したネオグライコプロテインの放射活性を測定した。

【0308】試料による阻害活性は下記の式により求めた。

【0309】

【数1】

$$\text{阻害活性 (\%)} = \{(B - C) / (A - C)\} \times 100$$

【0310】式中、A：試料及び5mM EDTAの非存在下の放射活性（総結合活性）、B：試料存在下の放射活性（試料の結合活性）、C：5mM EDTA存在下の放射活性（非特異的結合活性）。

【0311】3. 結果

対照試料及び検体試料の阻害活性は図11の通りである。50%阻害活性を示す試料の濃度をIC₅₀とすると、対照試料及び検体試料のIC₅₀はそれぞれ、2mMと2nMとなった。

【0312】以上のことから検体試料の肝実質細胞への親和性は対照試料の10⁶倍上昇した。すなわち、マンノースを骨格とすることによりN-アセチルガラクトクサミンの肝実質細胞による認識は顕著に向上しており、従って、本発明物質は薬物送達技術に於ける臓器指向のた

めの糖脂質誘導体として有用であることが判かる。

【0313】

【発明の効果】本発明により、微粒子キャリアーによる薬物送達技術において、該微粒子キャリアーに優れた臓器指向性を付与する、新規な糖骨格を有する分枝鎖型糖複合体、及びそれらの合成中間体が提供されるところとなった。

【図面の簡単な説明】

【図1A】実施例1に含まれる化学反応を示す。

【図1B】実施例1に含まれる化学反応を示す。

【図2】実施例2に含まれる化学反応を示す。

【図3】実施例3に含まれる化学反応を示す。

【図4】実施例4に含まれる化学反応を示す。

【図5A】実施例5に含まれる化学反応を示す。

【図5B】実施例5に含まれる化学反応を示す。

【図6】実施例6に含まれる化学反応を示す。

【図7】実施例7に含まれる化学反応を示す。

【図8】実施例8に含まれる化学反応を示す。

【図9】実施例9に含まれる化学反応を示す。

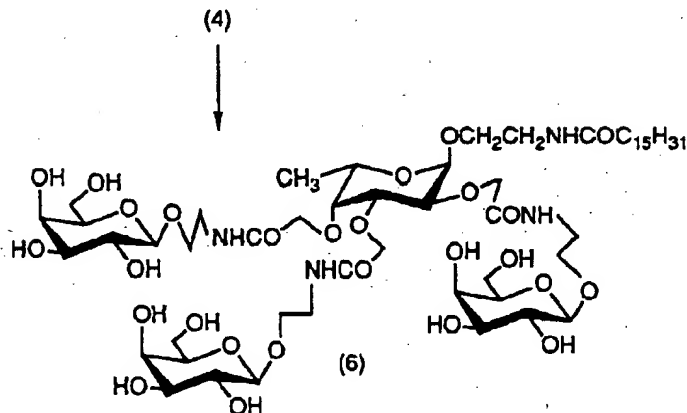
【図10A】実施例10に含まれる化学反応を示す。

【図10B】実施例10に含まれる化学反応を示す。

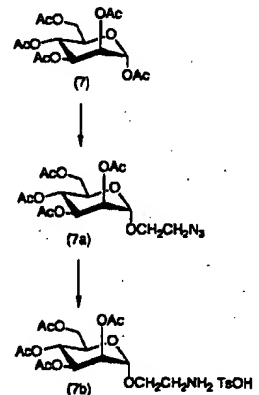
【図10C】実施例10に含まれる化学反応を示す。

【図11】実験例1における阻害活性を示す。

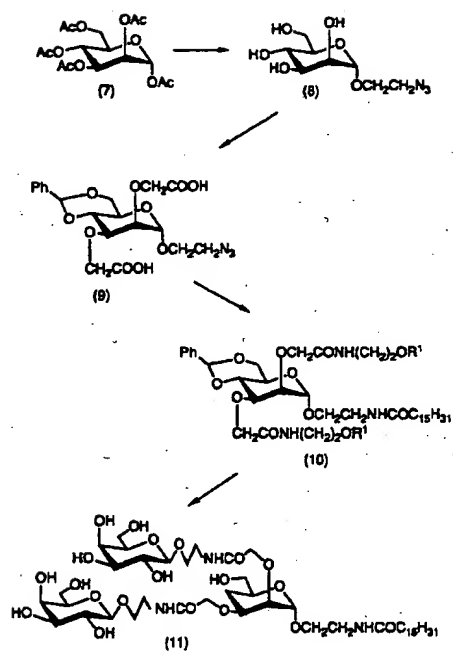
【図1B】



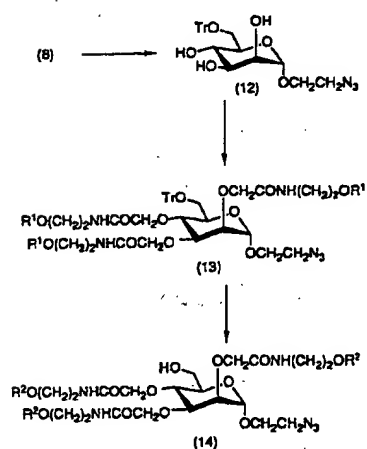
【図5A】



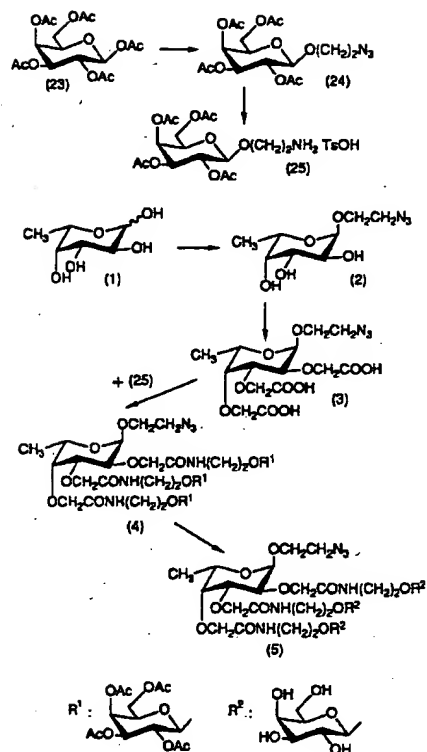
【図2】



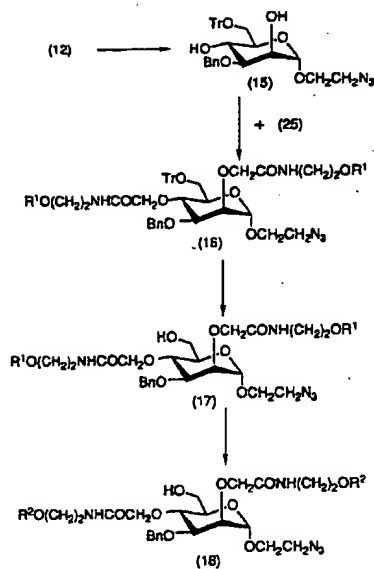
【図3】



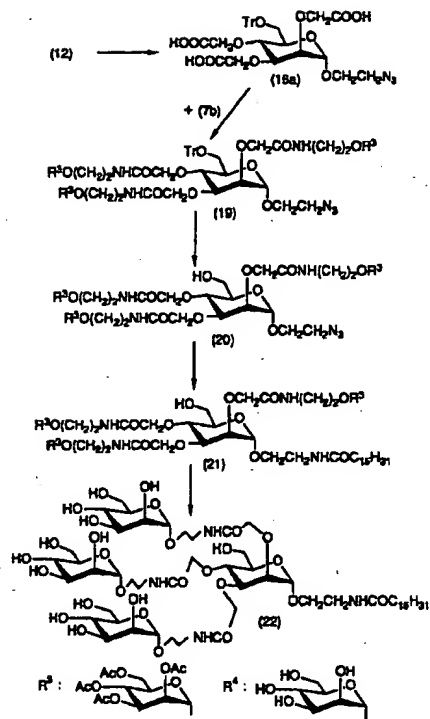
【図1A】



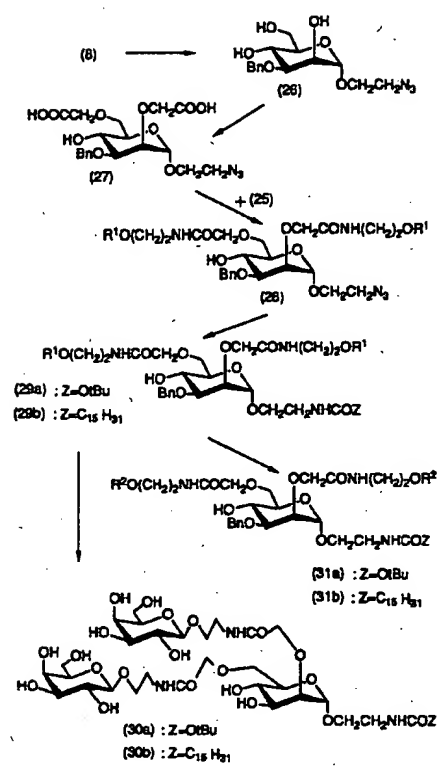
【図4】



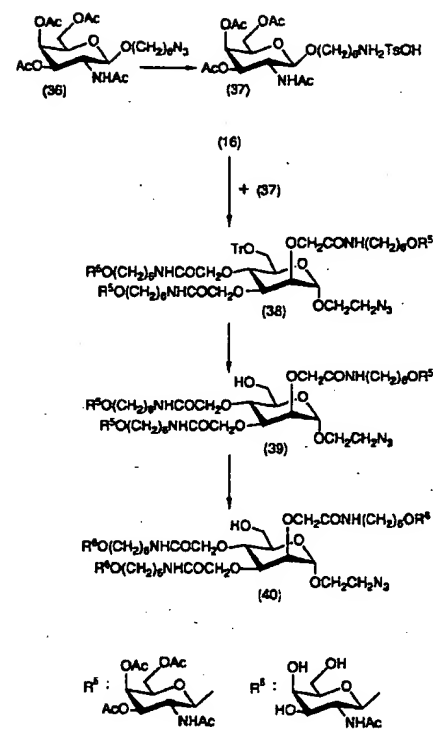
【図5B】



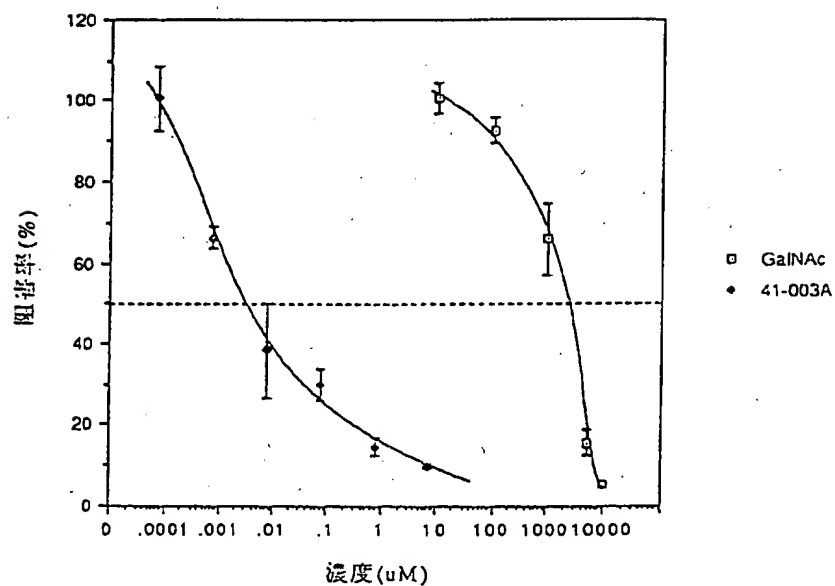
【図6】



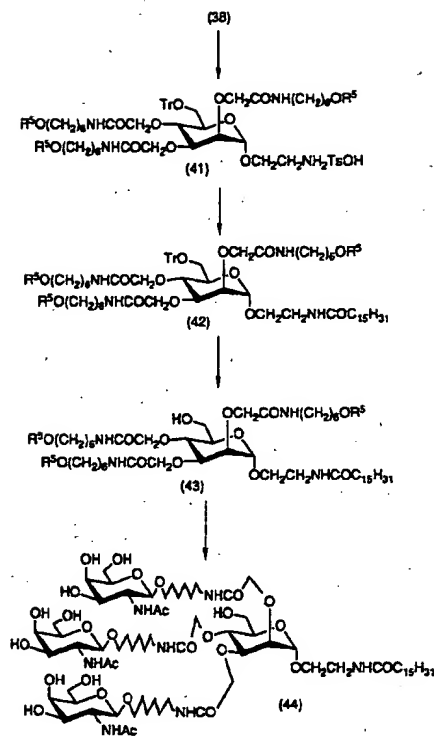
【图8】



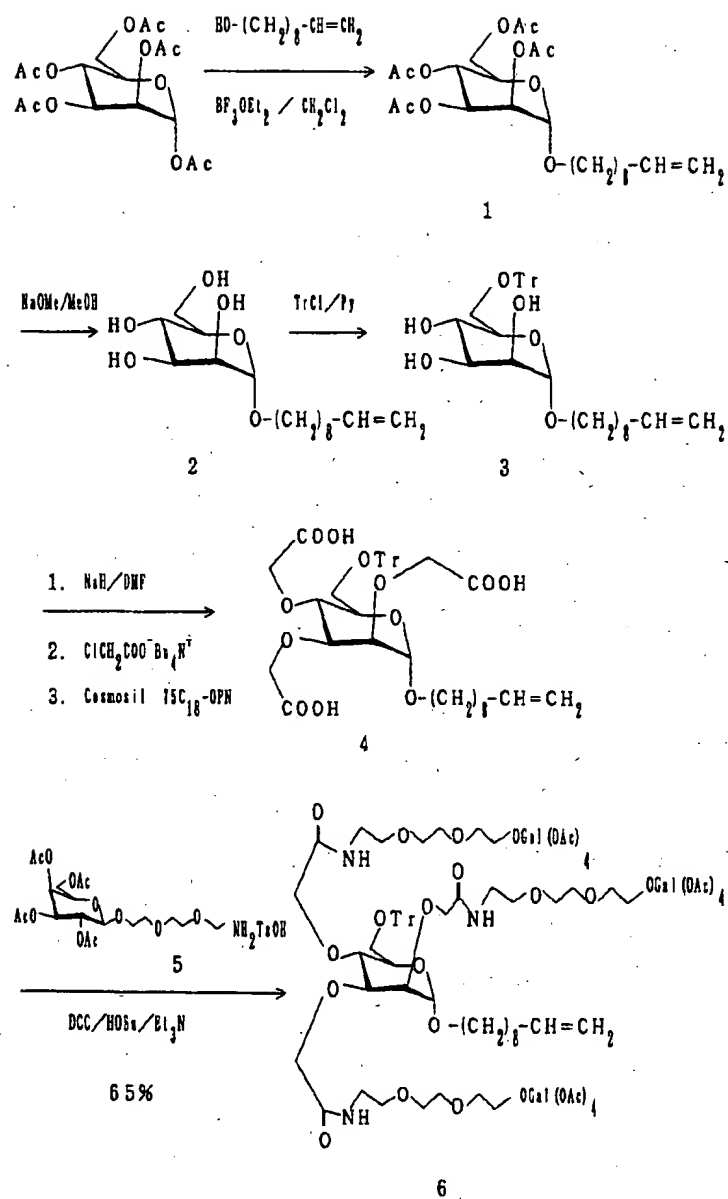
【图 1 1】



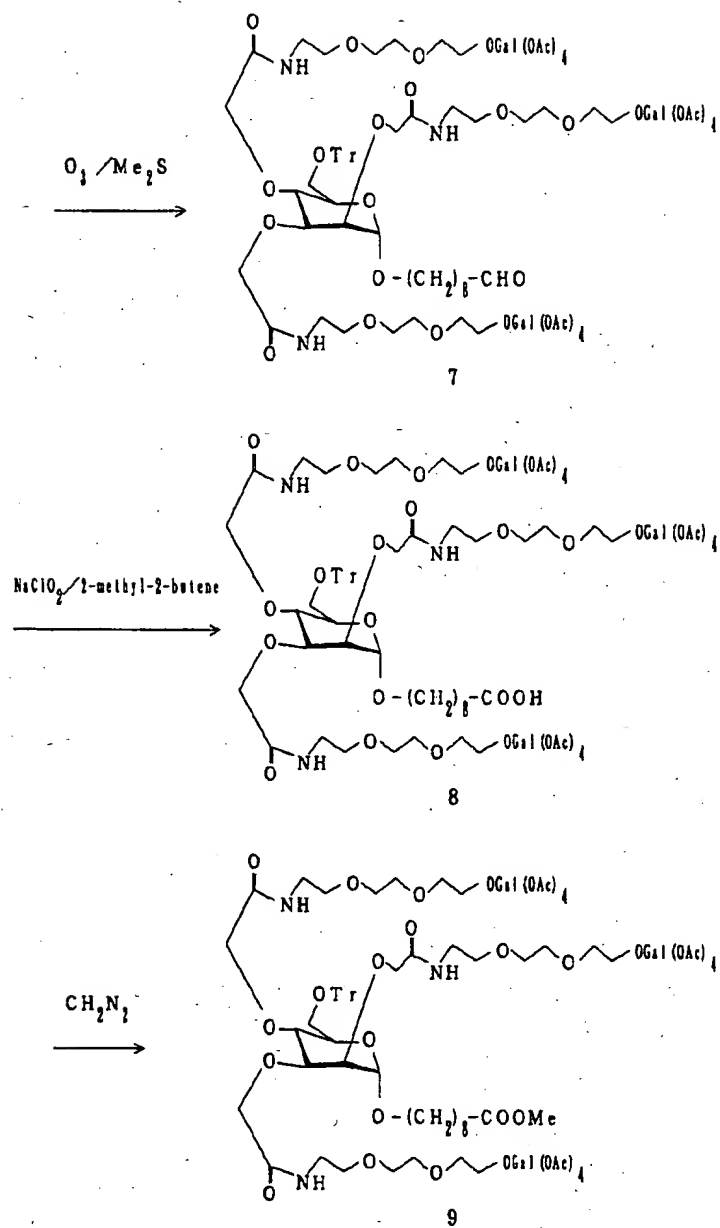
【図9】



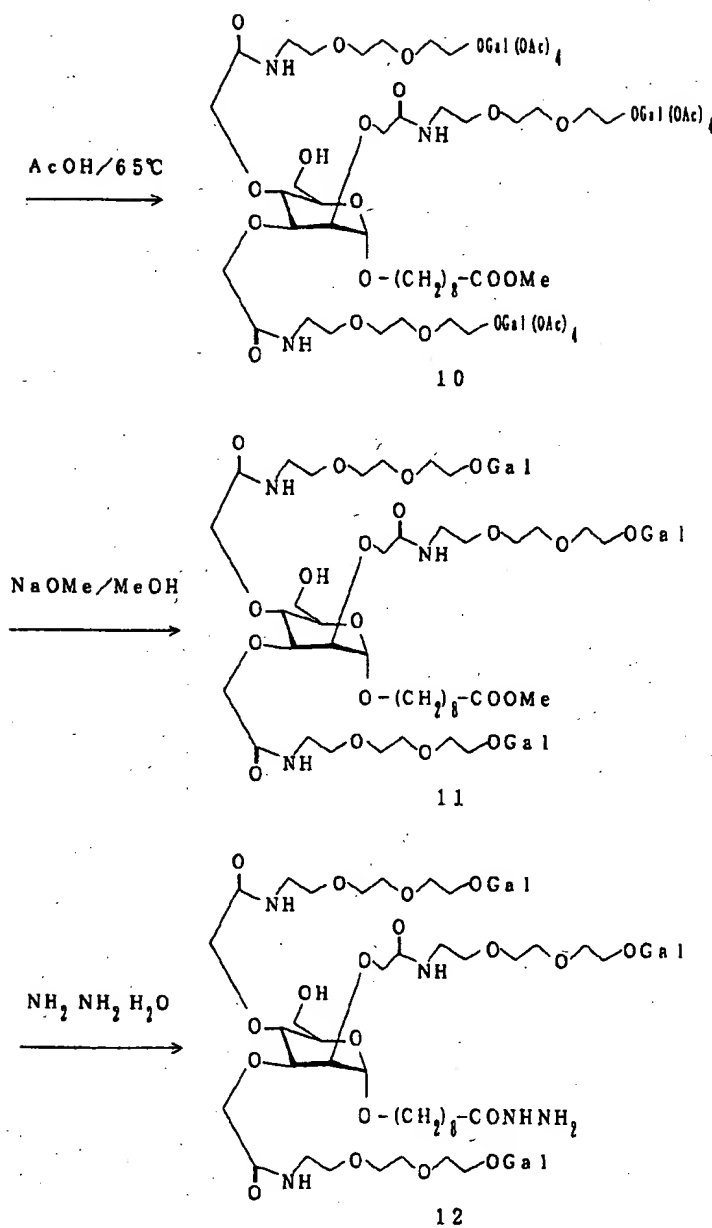
【図10A】



【図10B】



【図10C】



フロントページの続き

(58)調査した分野(Int.Cl.⁶, DB名)

C07H 15/04

C07H 15/06

A61K 9/127

A61K 47/26

CA (STN)

REGISTRY (STN)

WPIDS (STN)